

No d'ordre :

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE NANCY

POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Bernard LACOUME

Ingénieur E. N. S. C. Strasbourg
Assistant à la Faculté des Sciences de NANCY

PREMIÈRE THÈSE

HYBRIDATION TRIGONALE
ET EQUILIBRE CONFORMATIONNEL

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTE

Soutenues le 24 Avril 1965 devant la Commission d'Examen :

MM. J. AUBRY

Président

J. NEEL

Examineurs

J. LEVISALLES

«

D.H.R. BARTON

Invité



N° d'ordre :

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE NANCY

POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Bernard LACOUME

Ingénieur E. N. S. C. Strasbourg
Assistant à la Faculté des Sciences de NANCY

PREMIÈRE THÈSE

HYBRIDATION TRIGONALE
ET EQUILIBRE CONFORMATIONNEL

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTE

Soutenues le 24 Avril 1965 devant la Commission d'Examen :

MM. J. AUBRY

Président

J. NEEL

Examineurs

J. LEVISALLES

«

D.H.R. BARTON

Invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551914_0021

UNIVERSITE DE NANCY - FACULTE DES SCIENCES

Doyen : M. AUBRY

Assesseur : M. GAY

Doyens honoraires : MM. CORNUBERT - DELSARTE - URION - ROUBAULT

Professeurs honoraires : MM. CROZE - RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY -
JOLY - LAPORTE - EICHHORN - GODEMENT - DUBREIL - L. SCHWARTZ -
DIEUDONNE - de MALLEMANN - LONGCHAMBON - LETORT - DODE -
GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT - CHAPELLE - GUERIN -
CHEVALLIER - WAHL -

Maîtres de Conférences honoraires : LIENHART - PIERRET.

PROFESSEURS

MM.

URION	Chimie biologique
DELSARTE	Analyse supérieure
ROUBAULT	Géologie
VEILLET	Biologie animale
BARRIOL	Chimie théorique
BIZETTE	Physique
GUILLIEN	Electronique
GIBERT	Chimie physique
LEGRAS	Mécanique rationnelle
BOLFA	Minéralogie
NICLAUSE	Chimie
FAIVRE	Physique appliquée
AUBRY	Chimie minérale
DUVAL	Chimie
COPPENS	Radiogéologie
FRUHLING	Physique
SUHNER	Physique expérimental
HILLY	Géologie
LE GOFF	Génie chimique
CHAPON	Chimie biologique
HEROLD	Chimie industrielle
SCHWARTZ	Exploitation minière
GAYET	Physiologie

MALAPRADE
HADNI
BONVALET
KERN
BASTICK
DUCHAUFOR
NEEL
GARNIER
WEPPE
BERNARD
CHAMPIER
REGNIER
GAY
WERNER
CONDE
STEPHAN
EYMARD
LEVISALLES
CAPELLE
MANGENOT
Mme HERVE

Chimie
Physique
Mécanique physique
Minéralogie
Chimie
Pédologie
Chimie ind. organique
Agronomie
Minéralogie appliquée
Géologie appliquée
Physique
Physico-chimie
Chimie biologique
Botanique
Zoologie
Zoologie
Calcul. dif. et intégral
Chimie organique
Mécanique rationnelle
Botanique
M.M.P.

MAITRES DE CONFERENCES ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

GOSSE
ROCCI
VUILLAUME
Mme BASTICK
GUDEFIN
HORN
FRENTZ
AUROUZE
MARI
LAFON
FELDEN
FLECHON
VIGNES
Mlle HUET
DEVIOT
BLAZY

Mécanique physique
Géologie
Psychophysiologie
Chimie MPC Epinal
Physique
Physique
Biologie animale
Géologie
Chimie I.S.I.N.
Physique I.S.I.N.
Physique théor. et nucl.
M.P.C
Physique (Mines)
Math. (S.P.C.N.)
Physique du solide
Minéralogie appl. (géol.)

BALESDENT

JANOT

N.

N.

N.

N.

Thermo. chim. appl.

Physique MPC Epinal

Phytopathologie

Math. (propédeut.)

Physique

Génie chimique

SECRETAIRE PRINCIPAL : C. CARON

A la Mémoire de mon Père

Aux Miens et à mes Amis,

En témoignage de reconnaissance.

Je tiens à remercier

Messieurs les Professeurs

J. AUBRY

J. NEEL

D.H.R. BARTON (Londres)

pour avoir accepté de juger
ce travail.

A Monsieur le Professeur LEVISALLES.
Au delà du sujet et de la direction de
ce travail, je lui dois ma formation de
chercheur. Il m'est précieux d'avoir
été un de ses collaborateurs. Qu'il
trouve ici le témoignage de ma grati-
tude.

Ce travail a été effectué dans les laboratoires de l'Université de Strasbourg entre 1961 et 1965.

Je tiens à exprimer mes remerciements

- à Messieurs les Professeurs G. OURISSON et P. FEDERLIN pour m'avoir largement ouvert les portes de leurs laboratoires et avec qui j'ai pu avoir des discussions fructueuses.

- à Monsieur le Professeur BYE pour m'avoir permis de diriger des Travaux-Pratiques de Chimie-Physique pendant une année. Ceci a pleinement contribué à ma formation d'enseignant.

- à Monsieur le Professeur G.R. PETTIT (University of Maine, Orono) pour la fourniture de certains composés triterpéniques.

- à Mesdames L. GARCIA et E. POUSSE, Mesdemoiselles M. MUNIER, A.M. HENRY, C. LUTZ, H. HERRMANN, C. REUSCH et Messieurs B. DIETRICH et F. HEMMERT qui ont effectué une partie des mesures spectrales.

- à Messieurs B. DIETRICH et F. HEMMERT pour avoir collaboré directement à ce travail.

- à tous mes camarades de laboratoire et en particulier au Dr. J. F. BIELLMANN pour des échanges fructueux et le témoignage de leur amitié tout au long de la durée de cette thèse.

INTRODUCTION

Le cycle A des dérivés du diméthyl-4,4 (5~~α~~) cholestane a fait l'objet de plusieurs études (1,2,3,4). Il semblait intéressant de déterminer quelle influence une double liaison introduite en C-5 ; C-6 du squelette aurait sur le comportement de ce cycle. En effet introduire une double liaison en cette position revient à inclure un carbone trigonal dans un cycle hexatomique 1,1,3,3 tétrasubstitué.

Un tel objectif allait nous conduire à une étude comparative des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5 et du diméthyl-4,4 cholestane. Avant d'entreprendre une telle étude il fallait montrer que les termes de comparaison choisis reflétaient bien des phénomènes généraux à leur type de structure. En effet les résultats accumulés par LABLACHE-COMBIER et LEVISALLES en série diméthyl-cholestanique (1) étaient sensiblement différents de ceux publiés en 1957 par BARTON, LEWIS et Mc GHIE (5) à propos des séries du lanostane et du lanostène-8.

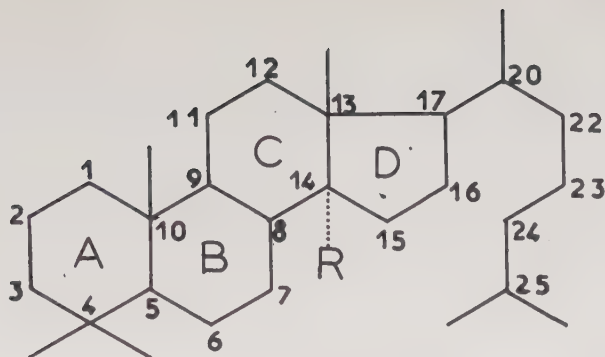
La première partie de notre travail consistera à reprendre l'étude des dérivés du lanostène-8. Nous pourrons mettre en évidence des phénomènes maintenant prévisibles qui avaient échappés à BARTON, LEWIS et Mc GHIE, auteurs non encore munis des moyens d'investigation actuels. Nous montrerons que le comportement des dérivés du lanostène-8 est en tous points analogue à celui des dérivés de la série du diméthylcholestane.

Ceci étant acquis nous étudierons les dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5 grâce à des méthodes rigoureusement analogues à celles utilisées dans les autres séries. Cette étude nous permettra de mettre l'influence de la double liaison en évidence ; elle constituera la deuxième partie de ce travail.

En recherchant une méthode directe de préparation des cétones-2 nous serons amenés à étudier le comportement des α -acétoxycétone dans les séries lanosténique et diméthylcholesténique. Là aussi les différences de comportement reflèteront l'influence de la double liaison C-5 ; C-6. Ce point fera l'objet de la troisième partie.

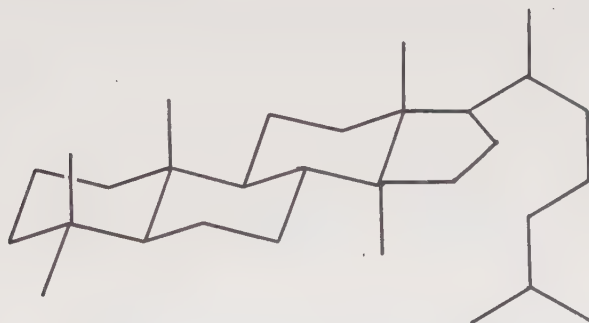
La quatrième partie sera consacrée à une étude de déplacement des signaux relatifs aux méthyles en résonance magnétique nucléaire. L'influence de la double liaison sur les propriétés magnétiques et géométriques des éléments du cycle A est prévisible, elle sera effectivement confirmée.

Avant d'entrer dans le vif du sujet nous tenons à rappeler certaines notions indispensables. Ces notions relatives aux méthodes et aux techniques sont réunies en un avant-propos.

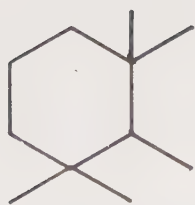


Lanostane : $R = CH_3$

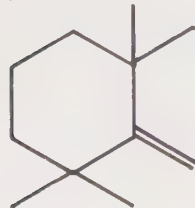
Diméthyl-4,4 cholestane : $R = H$



Dans la suite



représentera le cycle A des dérivés du lanostène - 8



représentera le cycle A des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5

AVANT - PROPOS

RAPPEL DE NOTIONS INDISPENSABLES
JUSTIFICATION DES METHODES

A - DETERMINATION DE CONFIGURATION ET DE CONFORMATION DANS DES DERIVES BROMES.

Méthode chimique :

Par bromation d'une cétone énolisable on obtient une α -bromocétone qui peut être réduite en bromhydrine par le borohydrure de sodium. Par un traitement alcalin une bromhydrine cis donne la cétone de départ et une bromhydrine trans conduit à un époxyde (6). Par réduction catalytique une bromhydrine fournit l'alcool correspondant.

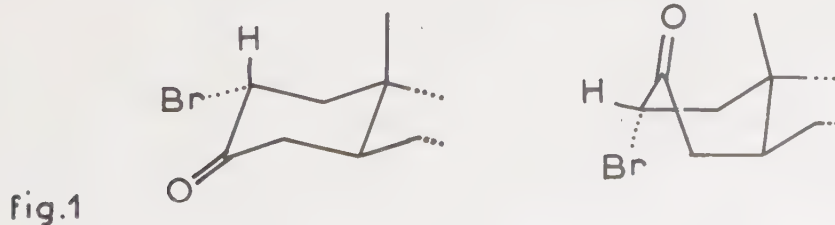
Connaissant la configuration de l'hydroxyle dans l'alcool et le comportement de la bromhydrine de réduction en milieu alcalin, on peut déterminer la configuration de l'atome de brome dans le produit de bromation de la cétone.

Spectrographies Infrarouge et Ultraviolette :

Par rapport à la cétone de départ les bromocyclohexanones possédant un atome de brome en position équatoriale montrent un déplacement de la bande carbonyle vers les grandes longueurs d'onde infrarouge alors que l'absorption observée en ultra violet est très voisine. Par contre, une bromocyclohexanone à brome axial montre une faible variation de la bande carbonyle en infra rouge mais un déplacement de l'absorption en ultra violet vers les grandes longueurs d'onde, déplacement accompagné d'une augmentation de l'intensité d'absorption (7,8).

Ayant déterminé configuration et position de l'atome de brome il est aisé de déduire la conformation générale du cycle.

Par exemple, la conformation d'une bromo-2 α cétone-3 dérivant d'un stéroïde est une forme chaise si l'atome de brome est en position équatoriale et une forme bateau si l'atome de brome est en position axiale (fig. 1)



Dichroïsme Circulaire. Règle des Octants :

Parmi les méthodes d'analyse spectrale le dichroïsme circulaire est un outil de choix dans l'étude de cétones optiquement actives. L'Etude du dichroïsme circulaire avant et après introduction d'un substituant permet de préciser la position et la configuration de celui-ci. Pour les cyclohexanones, résumons rapidement la règles des octants (9) :

On sépare l'espace en 8 octants par 3 plans orthogonaux dont le point commun est le centre de la liaison $C=O$ (fig. 2). Le plan A est déterminé par le carbone trigonal du carbonyle. Le plan B, perpendiculaire au premier, coupe le groupement carbonyle par son axe longitudinal. Le plan C est perpendiculaire aux 2 autres et passe par le milieu de la liaison $C=O$. Par octant postérieur on entend octant situé derrière le plan C.

La règle peut s'exprimer ainsi, si l'on examine le carbonyle dans le sens de O vers C :

- les substituants contenus dans les octants postérieurs gauche-supérieur et droit-inférieur ont une contribution positive à l'effet Cotton.
- les substituants contenus dans les octants postérieurs droit-supérieur et gauche-inférieur ont une contribution négative.
- l'effet des octants antérieurs est l'inverse de celui des octants postérieurs. Autrement dit l'effet change de signe à chaque franchissement de plan.

DJERASSI (10) avait montré, avant que cette règle fut établie, qu'elle s'appliquait également aux conformations bateau. Donc, en comparant les courbes de dichroïsme circulaire avant et après bromation, on peut préciser la position de l'atome de brome.

Détermination des proportions d'un mélange à l'équilibre :

L'intensité de l'effet Cotton à une longueur d'onde déterminée est une fonction linéaire de la concentration. Connaissant les courbes relatives aux constituants d'un mélange pris à l'état pur (fig. 3, courbes a et b) et la courbe relative au mélange (courbe m) on déduit aisément les fractions molaires x_a et x_b des constituants dans le mélange :

$$x_b = \frac{AM}{AB} \quad x_a = \frac{MB}{AB}$$

Cette technique sera couramment utilisée pour déterminer les proportions de bromocétones à l'équilibre.

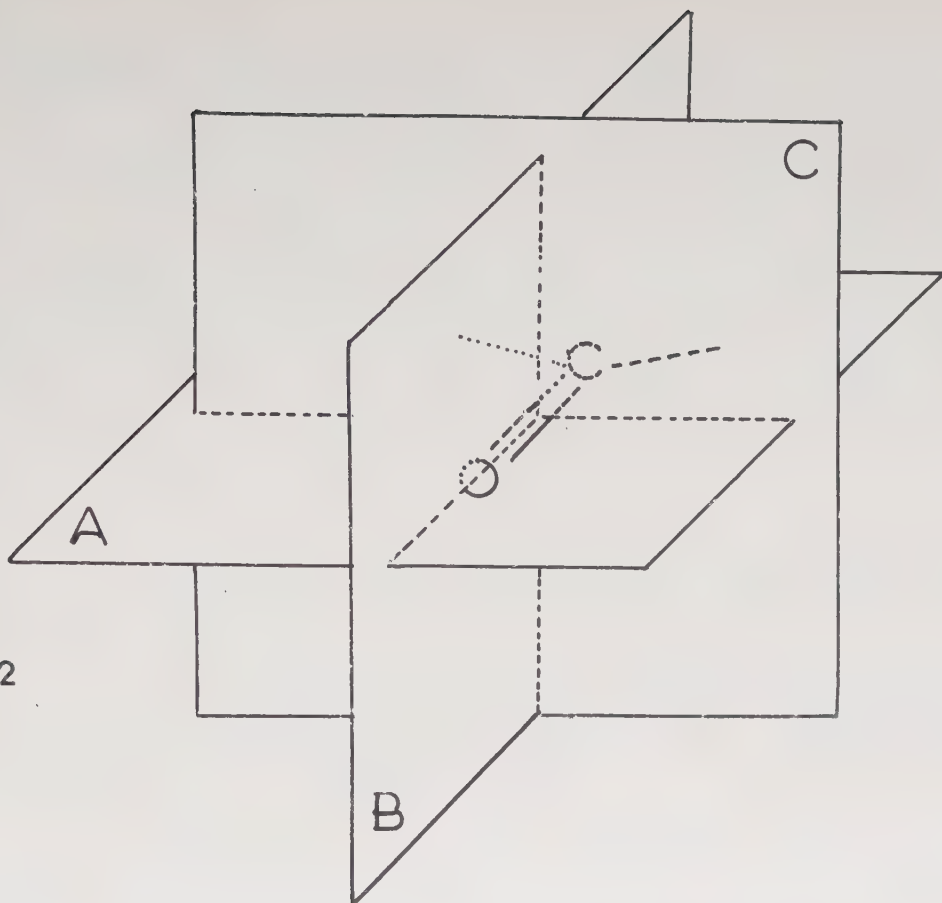


fig.2

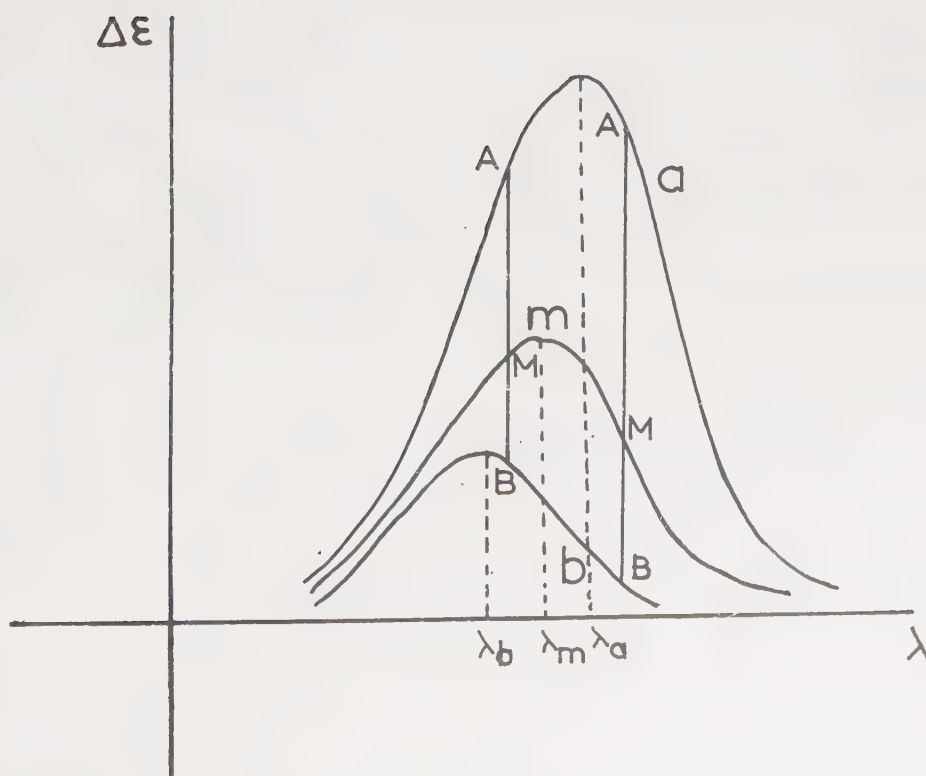


fig.3

Spectrométrie de Résonance magnétique nucléaire :

La résonance magnétique nucléaire permet également d'établir la configuration des substituants et la conformation des cycles.

En introduisant la valeur de la constante de couplage J observée entre 2 protons vicinaux dans la formule de KARPLUS (11), on peut déterminer la position relative de ces 2 protons. Cette formule modifiée et précisée, suivant les cas, par ABRAHAM et HOLKER (12) et par WILLIAMSON et JOHNSON (13) donne la valeur de l'angle dièdre θ entre les 2 protons considérés.

$$J = k_1 \cos^2 \theta, \quad 0 \leq \theta \leq 90^\circ$$

$$J = k_2 \cos^2 \theta, \quad 90 \leq \theta \leq 180^\circ$$

Notons que cette formule est approchée. Elle ne saurait être utilisée à des fins rigoureuses. (14)

D'autre part il a été établi pour un cycle hexatomique que les protons en position axiale absorbent à champ plus élevé que leurs épimères équatoriaux (15,44) excepté, cependant, le cas des α -halogéno-cyclohexanones où cela est inversé (96,97).

Dans le cas où il existe un équilibre conformationnel, la constante de couplage est une moyenne pondérée des constantes de couplage correspondant aux conformations pures. A l'aide de la méthode suggérée par ELIEL (16,17,18) on peut calculer la constante K d'équilibre :

Soit x_c la fraction molaire correspondant à la forme chaise et x_b la fraction correspondant à la forme non chaise et J_c et J_b les constantes de couplage correspondant à chaque forme, on a :

$$K = \frac{x_c}{x_b} \quad J_{\text{observé}} = x_c J_c + x_b J_b$$

$$\text{d'où} \quad K = \frac{J_b - J}{J - J_c}$$

B - EFFET REFLEXE

L'effet réflexe est un phénomène invoqué pour expliquer diverses anomalies apparaissant dans l'analyse conformationnelle de systèmes fortement substitués tels que les cycles A des dérivés que nous étudierons. Cette notion est due à SANDRIS, WAEGELL et OURISSON (19,20).

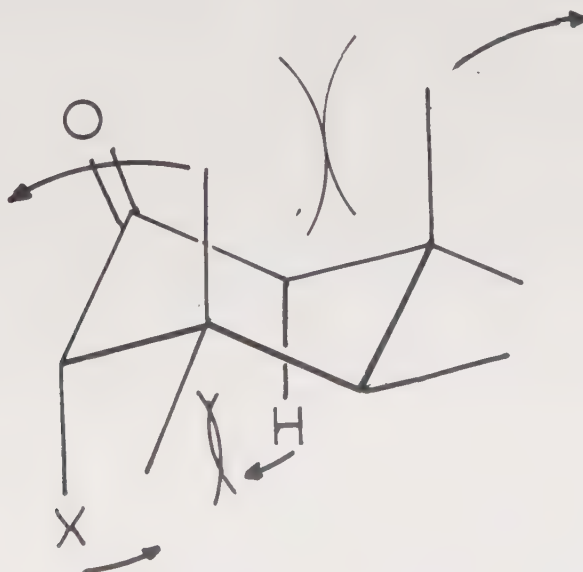
"L'Effet réflexe constitue en une déstabilisation de substituants axiaux volumineux situés d'un côté d'un cycle à six chaînons, pos-

tulé sous forme chaise, par des substituants axiaux volumineux situés de l'autre côté du cycle. On a ainsi une réflexion des contraintes diaxiales d'un côté à l'autre du cycle" (extrait de (20)). Cet effet a été particulièrement étudié dans le cas des polyméthyl-3,5 cyclohexanones. Il se trouve que le cycle A des stéroïdes est une réplique du modèle utilisé par WAEGELL, SANDRIS et OURISSON.

L'interaction entre les 2 méthyles en C-4 β et C-10 conduit à une déformation de cycle. Cet effet se traduit par un "pincement" des 2 liaisons C-3 ; X et C-1 ; H. Si X est volumineux ce pincement conduit à une forte interaction entre X et H (fig. 4). Si on permet une épimérisation X aura tendance à adopter une position équatoriale.

Ce phénomène sera observé dans l'étude des bromo-3 cétones-2.

fig.4



PARTIE I

DERIVES BROMES DU LANOSTENE-8

CHAPITRE 1-1

DERIVES DE LA LANOSTENE-8 ONE-3

Les bromo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanones-3 1a et leurs dérivés ont été l'objet de plusieurs études (1,2,3,4) qui ont montré qu'il existait quelques différences entre cette série et celles des bromo-2 lanostanones-3 1b et des bromo-2 lanostène-8 ones-3 2b examinées en 1957 par BARTON, LEWIS et Mc GHIE (5).

Ainsi le mélange à l'équilibre des bromo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanones-3 1a renferme 83 + 5% de l'épimère 2 α et 17 + 5% de l'épimère 2 β (1) alors qu'en série lanostène-8 ique BARTON, LEWIS et Mc GHIE ont évalué par pouvoir rotatoire le mélange à 95 % de l'épimère 2 α et 5% de l'épimère 2 β . Il semblait souhaitable de vérifier la réalité de cette différence qui restait inexplicable, les 2 séries ne différant que par des groupements éloignés du cycle A. Le présent chapitre montre qu'en fait la série lanostène-8 ique et la série diméthyl-4,4 (5 α) cholestanique ont un comportement tout à fait analogue.

La bromation acidocatalysée de la cétone 2a fournit un mélange de 2 bromocétones 3 et 4 (5) à partir duquel on sépare environ 10% de l'épimère 2 β 4 par une série de recristallisations dans l'acide acétique. Le produit principal de la réaction est l'épimère 2 α qui se trouve souillé par l'épimère 2 β et qu'on obtient pur après plusieurs recristallisations. La bromo-2 α lanostène-8 one - 3 3 est le produit unique de bromation de l'acétate d'énol 5 (21) de la cétone 2a en milieu tamponné. (L'équilibration des bromocétones est une réaction acidocatalysée, le fait d'opérer en milieu tamponné évite toute équilibration ultérieure du produit formé). Il est connu que le contrôle cinétique d'une telle réaction est rigoureux (22 à 26) et il est aisé de le prouver en comparant les courbes de dichroïsme circulaire du produit brut et du produit ultérieurement purifié. Dans notre cas la superposition des courbes est quasi parfaite.

Les bromocétones épimères 3 et 4 ont des propriétés physiques et des caractéristiques spectrales très peu différentes de celles décrites par BARTON, LEWIS et Mc GHIE (5). Leurs conformations étudiées par ces derniers auteurs ont été confirmées par ABRAHAM et HOLKER (12) grâce à des mesures de couplage en résonance magnétique nucléaire : le cycle A adopte une forme chaise déformée pour 3 et une forme bateau C-3/C-10 déformée pour 4 de la même façon qu'en série diméthylcholestanique (voir tableau I) - (fig. 5').

La mise à l'équilibre de l'une ou l'autre des bromocétones 3 ou 4 par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique peut être suivie en dichroïsme circulaire. Dans les 2 cas les courbes montrent que le mélange à l'équi-

libre contient $22 \pm 5\%$ d'épimère 2β 4 (voir fig. 5), ce qui, dans la limite des erreurs d'expérience, est équivalent aux résultats de la série diméthylcholestanique ($17 \pm 5\%$) (1) mais reste légèrement différent des résultats de BARTON, LEWIS et Mc GHIE (5)

Nous pouvons conclure que la position de l'équilibre est la même dans les 2 séries. La double liaison en C-8 ; C-9 et le méthyle en C-14 ont peu ou pas d'influence sur le comportement du cycle A.

Ce résultat confirme donc qu'il y a analogie entre les deux séries comparées.

Tableau	Conformations déformées	IR en cm^{-1} dans CCl_4	DC relevé dans l'acide acétique $\Delta\epsilon_{\text{max}} (\lambda_{\text{max}})$	UV dioxanne $\lambda_{\text{max}} (\epsilon_{\text{max}})$
2α Br -3 one	chaise	1 720	+ 0,23 (316)	290 (50)
2β Br -3 one	bateau	1 740	+ 3,02 (289)	288 (41)
3 - one	chaise	1 710	+ 0,150 (290)	290 (40)

TABLEAU 1

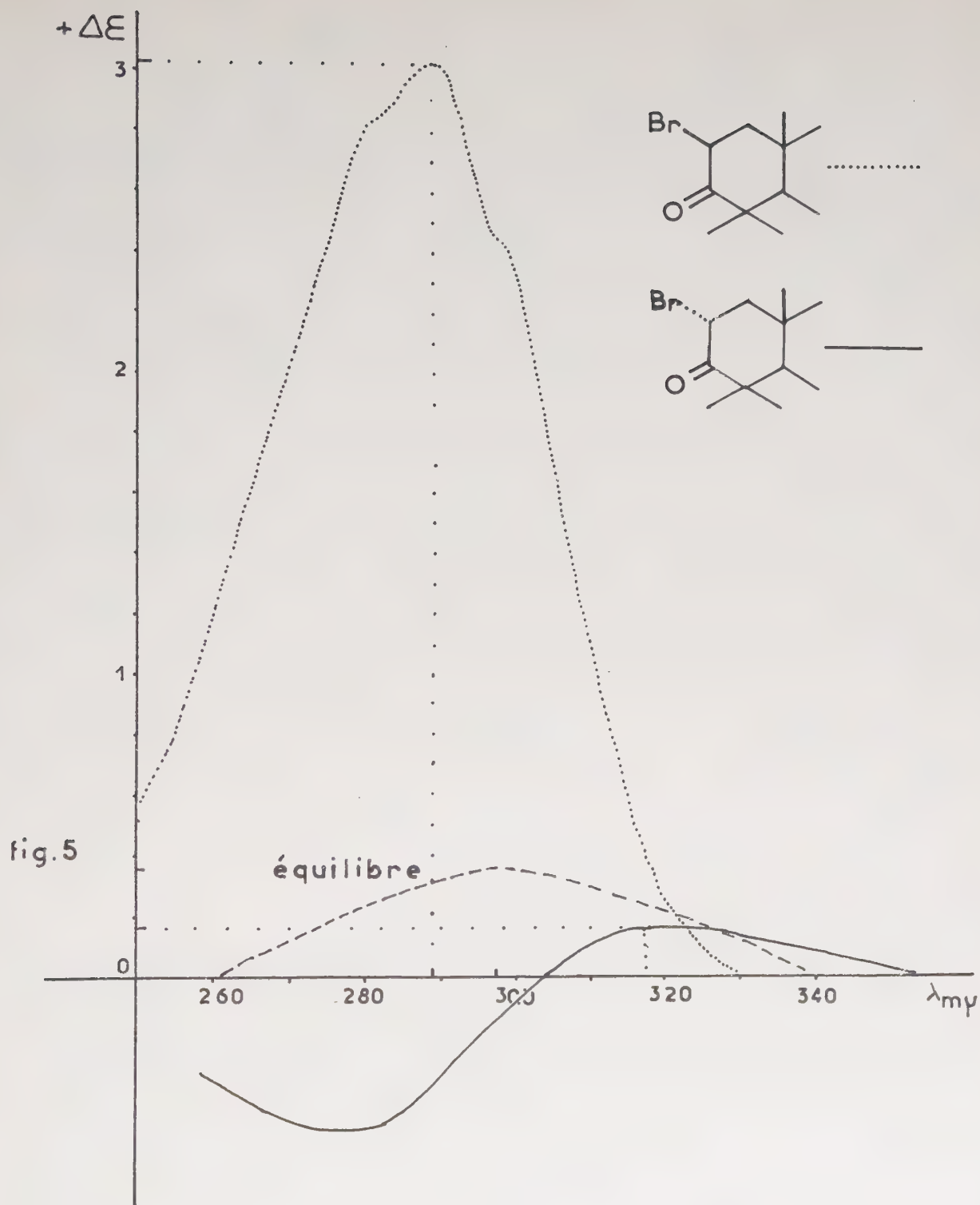
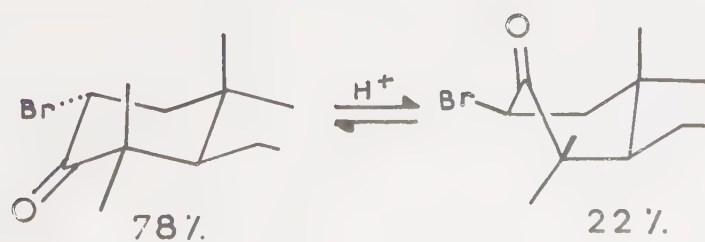
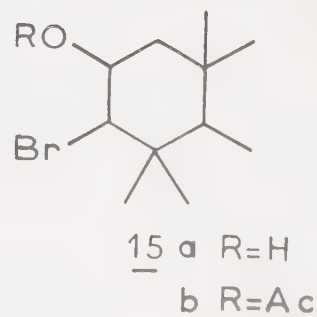
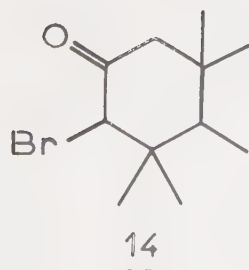
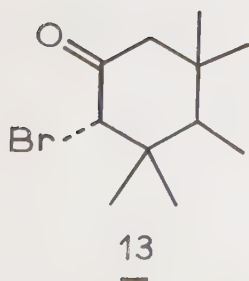
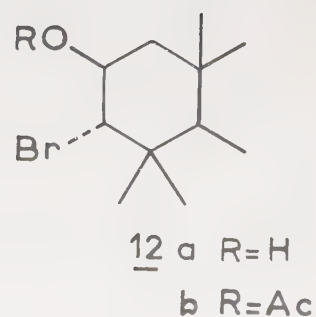
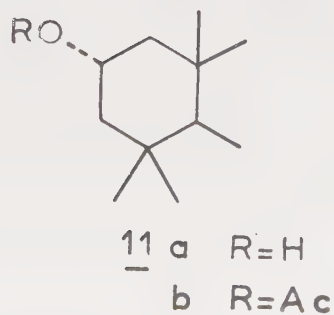
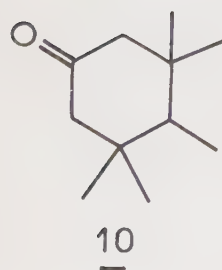
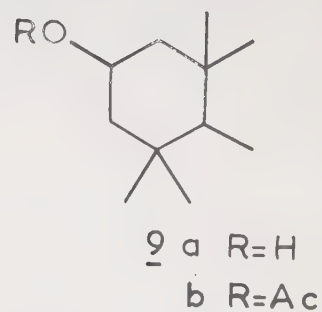
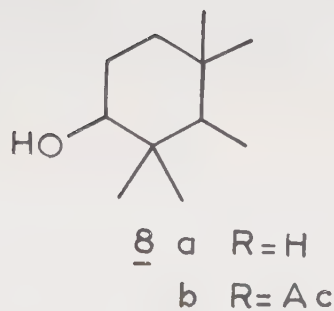
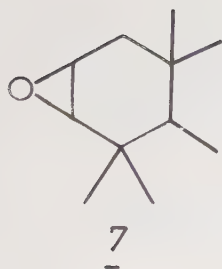
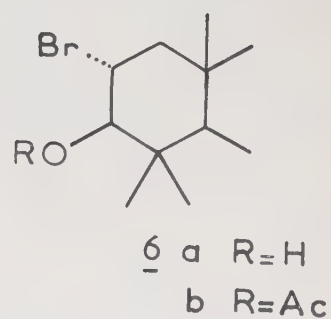
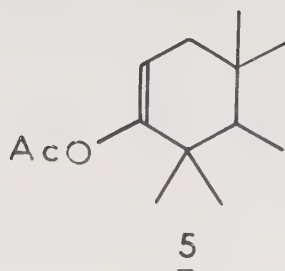
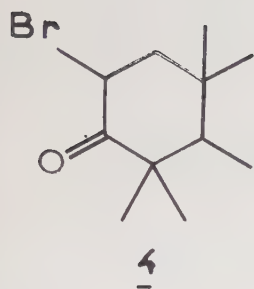
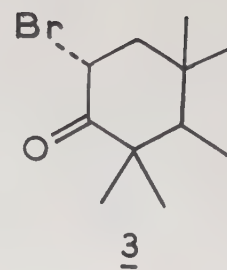
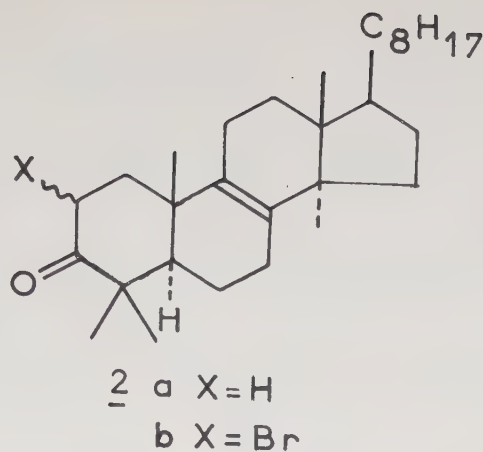
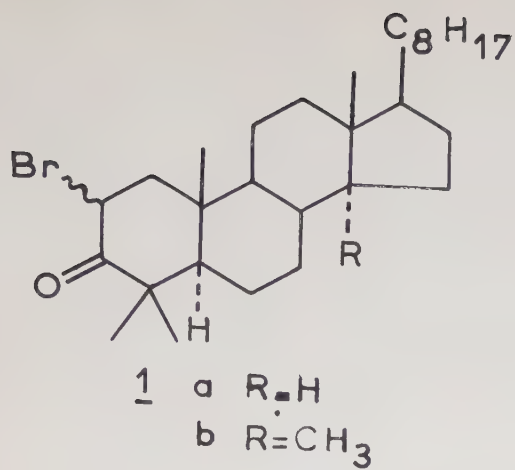


fig.5'





CHAPITRE 1-2

DERIVES DE LA LANOSTENE-8 ONE-2

Les dérivés de la lanostène-8 one-2, comme ceux de la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-2, constituent des répliques polycycliques de la tétraméthyl-3,3,5,5 cyclohexanone utilisée par OURISSON pour introduire la notion d'effet réflexe (19,20). Puisque nous avons entamé une étude comparative entre les dérivés du lanostène-8 et ceux du diméthyl-4,4 cholestane il était intéressant de la poursuivre pour voir si la présence d'une double liaison en C-8 ; C-9 et d'un méthyle en C-14 pouvait influencer leur comportement. En effet la notion d'effet réflexe fait appel à des notions subtiles. D'autre part il n'était pas déraisonnable d'envisager des influences à longue distance sur l'équilibration des bromo-3 cétones-2.

Ce présent chapitre montre que le comportement des 2 séries est quasi analogue, les différences ne provenant que de faibles écarts sur des résultats quantitatifs.

Epoxy-2 : 3 β Lanostène-8 7

La réduction de la bromocétone 3 par le borohydrure de sodium fournit la bromhydrine 6a déjà connue (5). La bromhydrine épimère (hydroxyle 3 α) se forme probablement en petites quantités mais on n'a pas cherché à l'isoler. Le traitement alcalin de la bromhydrine 6a fournit l'époxyde 7 qui était également connu (5).

A - REDUCTION DE L'EPOXY-2 : 3 β LANOSTENE-8 7 par ALLiH₄

La réduction de cet époxyde par l'aluminohydrure de lithium avait été décrite par BARTON, LEWIS et Mc GHIE (5) qui signalaient la formation du lanostène-8 ol-3 β 8. Nous avons observé que cette réduction fournit en outre l'alcool isomère 9a qui résulte de la rupture de la liaison C₃-O. Ce résultat est conforme avec ce qui avait été observé en série diméthylcholestanique(1) et les proportions sont analogues : 30% d'alcool 2 β en série diméthylcholestanique et 23% en série lanosténique. Le dernier pourcentage se calcule d'ailleurs sur le mélange des cétones 2 et 10 résultant de l'oxydation du mélange des alcools 8a et 9a, pour des raisons de facilité de séparation. La différence avec les résultats de BARTON, LEWIS et Mc GHIE peut s'expliquer par le fait que la purification des produits a été effectuée par recristallisation alors que dans le présent travail la purification a été effectuée par chromatographie en suivant la séparation des produits au moyen de chromatoplaques.

Le produit 9a résulte de l'ouverture normale de l'époxyde 2 : 3 β . Sa structure proposée par analogie est confirmée par ses caractéristiques

spectrales (Tableau II) ainsi que par les réactions suivantes.

B - LANOSTENONE - 2

L'oxydation de l'alcool 9a donne une cétone 10 isomère de la cétone 2. La réduction de cette cétone 10 par le sodium dans l'éthanol fournit un mélange de l'alcool 2 β 9a (17%) et de son épimère 11a (83%). La formation prépondérante de l'alcool équatorial 2 α 11a est conforme au déroulement habituel de ce type de réaction (27). La réduction de la cétone 10 par le borohydrure de sodium conduit par contre à un mélange des alcools 9a et 11a où prédomine nettement l'épimère axial 11a (90%), ce qui est conforme à l'encombrement élevé de la face β de la molécule (28).

C - OUVERTURE DE L'EPOXY-2 : 3 β LANOSTENE-8 PAR HBr :

L'ouverture de l'époxyde 7 par l'acide bromhydrique avait déjà été décrite par BARTON, LEWIS et Mc GHEE (5) qui signalaient et expliquaient la formation de la bromhydrine 6a. Cette bromhydrine résulte de l'ouverture diaxiale de l'époxyde considéré dans une conformation bateau (5). Cependant le résultat mentionné ci-dessus de l'ouverture de l'époxyde par un hydruure nous laissait supposer que nous devions obtenir un second produit. Ce produit résulterait de l'ouverture diaxiale de l'époxyde considéré dans une conformation chaise. Il en va bien ainsi car nous obtenons la bromhydrine 12a (21% du mélange des bromhydrines) comme cela avait été observé en série diméthylcholestanique (19%). La structure 12a, proposée par analogie, résulte de son mode de formation et est confirmée par ses caractéristiques spectrales (tableau II)

On peut noter la parfaite concordance des spectres de RMN et infrarouge de la bromhydrine 12a et de son acétate 12b avec ceux de leurs analogues diméthyl-cholestaniques (1). L'équilibre conformationnel chaise/bateau se retrouve dans la bromhydrine 12a comme en témoigne la présence de deux bandes de vibration de valence en infrarouge et la valeur de la constante de couplage (9,5 Hz) entre les protons en C-2 et C-3 en RMN. La structure de la bromhydrine 12a est également confirmée par les réactions suivantes : l'hydrogèno-lyse catalytique de 12a fournit l'alcool 9a ce qui indique que le groupe hydroxyle est 2 β . La configuration 3 α du brome se déduit de l'oxydation ménagée en bromocétone 13.

TABLEAU II

Configurations	N°	IR.OH en cm^{-1} (CCl_4)	conformations (déformées)	RMN (CCl_4) signal du proton en C - 2	RMN (CCl_4) signal du proton en C - 3
$3\beta\text{OH}$ $3\beta\text{OAc}$	<u>8 a</u> <u>8 b</u>	3629			multiplet à 3,15 ppm multiplet à 4,40 ppm
$2\beta\text{OH}$ $2\beta\text{OAc}$	<u>9 a</u> <u>9 b</u>	3623		quintuplet à 4,15 ppm $J = 4,5 \text{ Hz}$ quintuplet à 5,17 ppm $J = 4 \text{ Hz}$	
$2\alpha\text{OH}$ $2\alpha\text{OAc}$	<u>11a</u> <u>11b</u>	3615		multiplet à 3,80 ppm multiplet à 5,10 ppm	
$2\alpha\text{Br} - 3\beta\text{OH}$ $2\alpha\text{Br} - 3\beta\text{OAc}$	<u>6 a</u> <u>6 b</u>	3584	chaise	multiplet à 4,30 ppm doublet de triplet à 4,32 ppm $J_1 = 12 \text{ Hz}$ $J_2 = 4,4 \text{ Hz}$	doublet à 3,24 ppm $J = 10 \text{ Hz}$ doublet à 4,90 ppm $J = 11 \text{ Hz}$
$3\alpha\text{Br} - 2\beta\text{OH}$ $3\alpha\text{Br} - 2\beta\text{OAc}$	<u>12a</u> <u>12b</u>	3570 3612	équi- libre "	multiplet à 3,90 ppm quadruplet à 5,23 ppm $J = 4,5 \text{ Hz}$	doublet à 4,43 ppm $J = 9,5 \text{ Hz}$ doublet à 4,22 ppm $J = 4,5 \text{ Hz}$
$3\beta\text{Br} - 2\beta\text{OH}$ $3\beta\text{Br} - 2\beta\text{OAc}$	<u>15a</u> <u>15b</u>	3560	chaise	massif complexe (2 protons) vers 4,1 ppm quadruplet à 5,36 ppm $J = 3 \text{ Hz}$	doublet à 4,07 ppm $J = 3 \text{ Hz}$

D - BROMO-3 LANOSTENONES-2

L'oxydation ménagée de la bromhydrine conduit à la bromo-3 α lanostène-2 13. La bromocétone 13 est réductible en cétone 10 par le zinc dans l'acide acétique. Ses caractéristiques spectrales indiquent que l'atome de brome est axial (tableau III). Le dichroïsme circulaire indique de surcroît que l'atome de brome se situe dans un octant positif, ce qui correspond à la configuration 3 α dans l'hypothèse raisonnable d'une conformation chaise du cycle A. Cette hypothèse est d'ailleurs étayée par l'observation du spectre de R.M.N. : le brome axial 3 α repousse les signaux des protons en C-1 vers des valeurs plus basses du champ (par effet diamagnétique).

Le traitement de la bromocétone 13 par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique provoque son épimérisation. Le mélange réactionnel peut être séparé par chromatographie. La fraction la moins polaire (63%) est constituée de bromocétone 13, la fraction la plus polaire (37%) est constituée de bromocétone 14. Notons que cette dernière fraction cristallise spontanément dans le mélange réactionnel. La structure 14 qui résulte de l'analogie avec la série diméthylcholestannique (27) est confirmée par ses caractéristiques spectrales et les réactions suivantes :

La réduction de la bromocétone 14 par le borohydrure de sodium en présence d'acide borique (29) fournit une seule bromhydrine à laquelle est attribuée la structure 15a. (L'acide borique est utilisée comme tampon. En effet, la formation de borate de sodium basique dans le milieu pourrait être la cause d'une évolution ultérieure de la bromhydrine en cétone). Les caractéristiques spectrales 15a sont en accord avec une conformation chaise du cycle A (tableau II).

L'épimère de la bromhydrine 15a (avec hydroxyle 2 α) n'a pu être décelé bien que sa présence ait été spécifiquement recherchée.

Par oxydation en milieu tamponné la bromhydrine 15a redonne la bromocétone 14. Par traitement en milieu alcalin 15a fournit la cétone 10 ; ceci prouve qu'il s'agit bien d'une bromhydrine cis. Ces résultats définissent sans ambiguïté la structure de 15a.

E - CONFORMATIONS ET EQUILIBRATION DES BROMO-3 LANOSTENONES-2

Mis à part la remarque citée en D à propos du déplacement des protons en C-1 de la bromocétone 13, la R.M.N. n'est pas de grand secours dans la prévision des conformations. Par contre les spectres infrarouge et ultraviolet sont en accord avec les spectres de dichroïsme circulaire qui indiquent que les deux bromocétone adoptent des conformations chaises déformées (tableau III).

TABLEAU III

	N°	Infrarouge $\nu_{C=O}$ en cm^{-1} dans CCl_4	UV dans le cyclohexane λ_{max} (ϵ_{max})	D.C. $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ (λ_{max}) dans dioxanne	RMN (CCl_4) Référence T.M.S.
2 - one	<u>10</u>	1712	287 (25) 295 (25)	+1,54(297) +1,45(305)	
2 one ; 3 α Br	<u>13</u>	1710	311(112) 320(107)	+7,39(319)	singulet à 3,9 ppm
2 one ; 3 β Br	<u>14</u>	1730	287(24) 293(24)	+1,05(304) +1,03(295)	singulet à 4,55 ppm

Si l'on étudie la mise à l'équilibre des bromocétone 13 et 14 en milieu acide à l'aide du dichroïsme circulaire, on constate qu'à l'équilibre le mélange renferme $62 \pm 6\%$ d'épimère à brome équatorial 14 et $38 \pm 6\%$ de bromocétone épimère à brome axial 13. (figure 6). Ce chiffre est très voisin de celui trouvé en série diméthyl-cholestannique (respectivement 53% et 47%). La différence entre ces valeurs et celles qui ont été mentionnées précédemment pour l'opération préparative trouve son origine dans le fait que, au cours de la préparation de 14, on n'a pas attendu que l'équilibre soit atteint.

On note que la position de l'équilibre va dans le sens prévu par l'effet réflexe. La présence de 2 groupes méthyles axiaux sur la face β doit rendre un atome de brome axial sur la face α "plus axial" et par conséquent déstabiliser l'épimère en aggravant les interactions diaxiales sur la face α (voir fig. 6' et l'avant-propos).

La différence des positions d'équilibre entre les bromo-3 cétones-2 des séries lanosténique et diméthyl-cholestannique doit provenir de 2 effets à longues distance. Tout d'abord un effet "butoir" du méthyle en C-14 qui n'existe pas en série diméthyl-cholestannique et un effet de "transmission conformationnelle" de la double liaison en C-8 ; C-9 vers le cycle A. Ces considérations d'effets à longue distance sont dues à BARTON (90) et à BUCOURT (91)

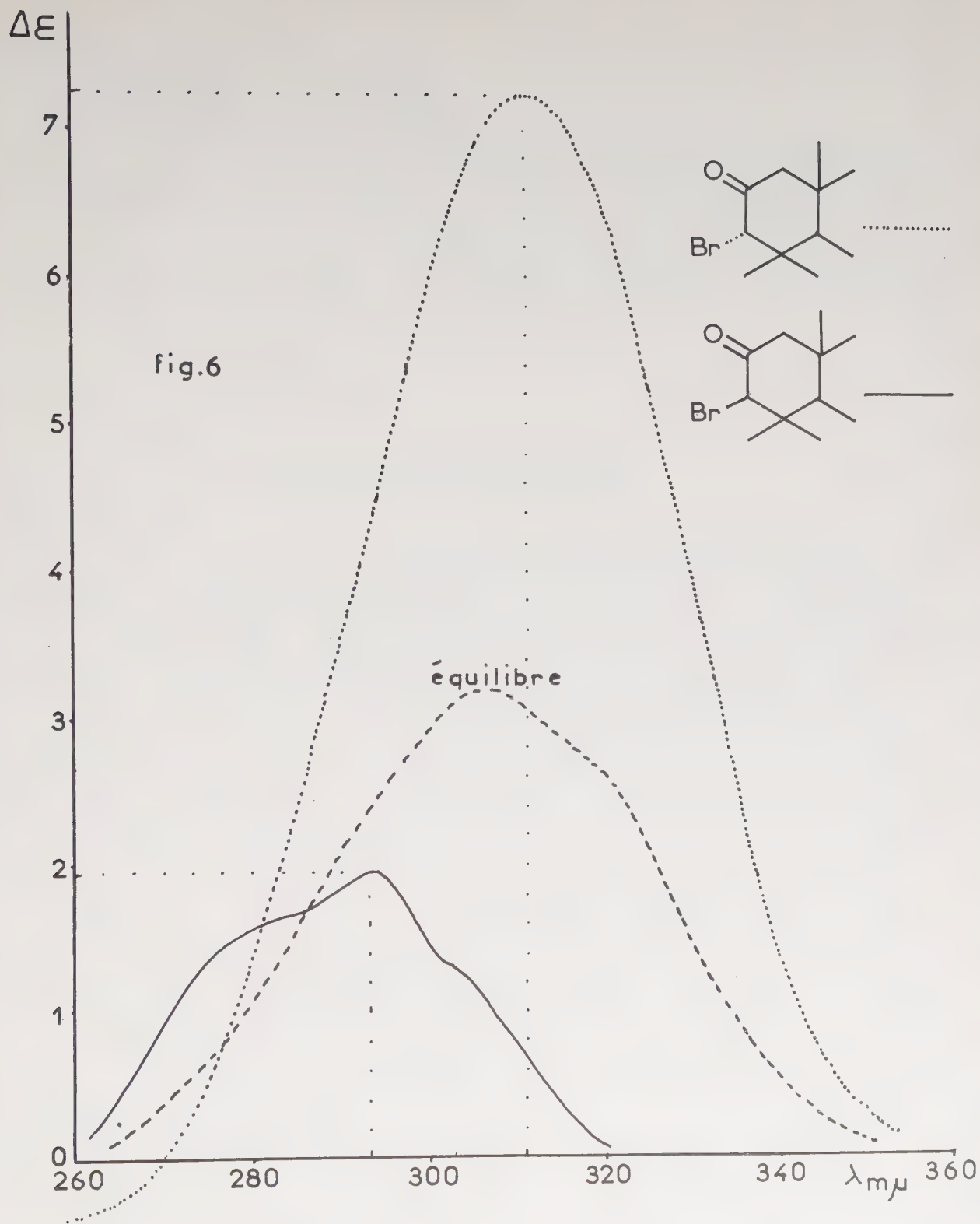
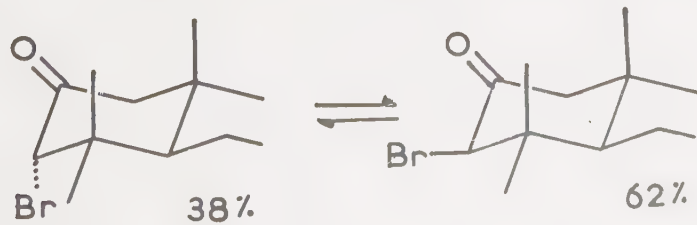


fig.6'



F - CONCLUSION DE CE CHAPITRE

Une comparaison a montré que le comportement des lanosténones - 2 substituées était identique à celui des diméthyl-cholestanes -2.

Ces 2 exemples constituent des répliques de cyclohexanones tétrasubstituées, l'analogie étant montrée par l'influence de l'effet réflexe.

CONCLUSION DE LA PARTIE I

L'identité de comportement du lanostène et du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane quant aux dérivés du cycle A confirme les résultats des études effectuées par LABLACHE-COMBIER et LEVISALLES sur les dérivés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane. L'une ou l'autre de ces séries pourra donc être prise comme terme de comparaison dans l'étude des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5. Nous pourrons donc connaître l'influence d'une double liaison en C-5 ; C-6 sur le cycle A, donc l'influence de l'introduction d'un carbone trigonal supplémentaire dans un cycle hexatomique tétrasubstitué en 1,1,3,3.

PARTIE II

DERIVES BROMES DU DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5

CHAPITRE II - 1

DERIVES DE LA DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3

La bromation de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3, 16, (30), a été étudiée à plusieurs reprises. Les premiers travaux sont dus à ADAMS, PATEL, PETROW, STUART-WEBB et STURGEON (31) qui obtenaient un seul produit de monobromation auquel ils attribuaient la structure de la bromo-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 17 par analogie avec les résultats de COREY (32) et de FIESER et HUANG (33) relatifs à la (5 α) cholestanone-3. Cette réaction a été réexaminée par CHAUDHRY, HALSALL et JONES (34) qui ont fait remarquer que les caractéristiques spectrales (UV, IR) du produit de monobromation correspondaient à celles d'une bromocétone à brome axial. Si l'atome de brome possède effectivement la configuration 2 α 17, le cycle A doit se trouver dans une conformation non chaise analogue à celle qu'adopte le cycle A des bromo-2 β lanostène-8 one-3 et bromo-2 β lanostanone-3 comme l'avaient montré précédemment BARTON, LEWIS et Mc GHIE (5). Cette conformation inhabituelle du cycle A a été finalement démontrée par voie chimique (35,36) et plus récemment par étude de spectres de transfert de charge (37). La bromocétone 17 est également obtenue par bromation de l'acétate d'énol 18 de la cétone 16 en présence d'acétate de sodium utilisé comme tampon (25). Ces conditions, qui assurent à la réaction un contrôle cinétique rigoureux (voir page 11) fournissent un produit brut analogue en tous points au produit pur obtenu par la bromation acido-catalysée de la cétone 16. Le dichroïsme circulaire et la dispersion rotatoire du produit pur ou du produit cinétique brut ne changent pas en présence d'acide bromhydrique. Le produit cinétique paraît donc coïncider avec le produit thermodynamique (36).

Ce résultat était suffisamment différent de ceux obtenus en séries diméthyl-4,4 (5 α) cholestanique (1), lanostanique (5) et lanostène-8 ique (38, chapitre I-1 de ce travail) pour rendre souhaitable une étude de l'équilibration de l'épimère à brome-2 β 30. Ceci constituera l'objet de ce chapitre.

Pour préparer cette bromocétone nous avons suivi la méthode utilisée par LABLACHE-COMBIER et LEVISALLES (1) en série saturée. Cette méthode consiste à ouvrir l'époxy-2 : 3 α par HBr et à oxyder le produit d'ouverture (5). Alors que l'époxy-2 : 3 α est facilement accessible en série saturée, la présence d'une double liaison en C-5 ; C-6 nous obligera à utiliser une voie détournée.

A - EPOXY-2 : 3 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5

Epoxy-5 : 6 α -diméthyl-4,4 cholestène-2

Le traitement de la bromocétone 17 par le borohydrure de sodium conduit à la bromhydrine 19a. La bromhydrine 19a traitée par la potasse alcoolique conduit à l'époxyde 20 (35,36).

La bromhydrine 19a traitée par le zinc dans l'acide acétique conduit au diméthyl-4,4 cholestadiène-2,5 21 déjà connu (35). L'époxydation du diméthyl-4,4 cholestadiène-2,5 21 peut se produire en principe sur l'une ou l'autre des 2 doubles liaisons. Cependant l'examen d'un modèle de DREIDING de 21 montre que l'encombrement stérique de ces 2 doubles liaisons est identique, d'autre part la double liaison C-5;C-6, trisubstituée, doit être plus réactive vis à vis des agents électrophiles que la double liaison C-2 ; C-3, disubstituée. L'expérience montre qu'il en va bien ainsi : l'acide paranitroperbenzoïque (39) réagit avec le diène 21 en donnant un époxyde dans le spectre de RMN duquel le signal du proton éthylénique en C-6 (à 5,55 ppm) a disparu pour laisser place à un doublet à 2,9 ppm correspondant au proton fixé en C-6 sur le cycle époxydique.

L'époxyde a donc la structure 22, la configuration indiquée dans la formule 22 sera prouvée plus loin.

Hydroxy-5 α -diméthyl-4,4 cholestène-2

L'époxyde 22 a été réduit par l'aluminohydrure de lithium. La réduction, très lente par suite de la difficulté d'attaquer axialement le carbone C-6, fournit un alcool non acétylable par l'anhydride acétique dans la pyridine et auquel est attribuée la structure 23. Cet alcool présente en infrarouge une double bande de vibration de valence OH à 3623 et 3604 cm⁻¹. Ceci indique la présence d'une liaison hydrogène entre le groupe hydroxyle et la double liaison (40). Par hydrogénation catalytique l'alcool insaturé 23 fournit l'alcool saturé 24 qui présente en infrarouge une seule bande de vibration de valence OH à 3636 cm⁻¹. L'alcool insaturé 23 traité par le chlorure de thionyle dans la pyridine redonne le diène 21, l'alcool saturé subissant le même traitement conduit au diméthyl-4,4 cholestène-5 25 (41).

Epoxy-2 : 3 α -diméthyl-4,4 cholestanol-5 α

L'acide paranitroperbenzoïque réagit avec l'alcool 23 en fournissant un alcool-époxyde auquel est attribuée la structure 26. Cette structure résulte des réactions ultérieures de cet alcool-époxyde, ainsi que de son spectre infrarouge qui présente, à 823 cm⁻¹, la bande caractéristique des époxydes (5) et à 3509 cm⁻¹ la bande de vibration de valence d'un groupe hydroxyde fortement lié par liaison hydrogène. La configuration cis de 26 est

d'ailleurs attendue, par analogie avec les résultats de la série saturée (1) et aussi à la suite des travaux de HENBEST sur l'époxydation des alcools éthyléniques cycliques (42) : les groupes hydroxyles, surtout s'ils sont axiaux, ont tendance à faciliter l'attaque du peracide sur la double liaison par la face du cycle qu'ils occupent.

Epoxy-2 : 3 α diméthyl-4,4 cholestène-5

L'alcool-époxyde 26, déshydraté par le chlorure de thionyle dans la pyridine, fournit une oléfine-époxyde 27, isomère de 20 et 22 et dont le spectre de RMN montre un proton éthylénique (en C-6) à 5,6 ppm et 2 protons (en C-2 et C-3) sur un cycle époxydique à 2,62 et 3,10 ppm. La réduction de cet oléfine-époxyde par l'aluminohydruure de lithium conduit à l'alcool 28a déjà connu (41), cela confirme la structure 27 et par récurrence les structures 22, 23, 24 et 25.

B - BROMO-2 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3

L'acide bromhydrique ouvre l'époxyde 27 en fournissant une bromhydrine trans à cause de son mode de formation et parce qu'elle est reconvertible en époxyde 27 par traitement alcalin. Cette bromhydrine doit donc avoir la structure 29a. Par oxydation en milieu tamponné elle conduit à une bromocétone 30, épimère de 17 comme le montrent les réactions suivantes : le zinc dans l'acide acétique donne la cétone 16, le borohydruure de sodium en présence d'acide borique (29) conduit à une nouvelle bromhydrine qui ne peut être que 31a d'après son mode de préparation. La structure 31a est d'ailleurs prouvée par les caractéristiques spectrales et par le traitement alcalin de la bromhydrine qui fournit la cétone 16 (ce qui prouve qu'il s'agit d'une bromhydrine cis). Enfin l'action de l'acide bromhydrique convertit la bromocétone 30 en bromocétone 17.

C - CONFORMATION et EQUILIBRATION DE LA BROMO-2 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3

L'analyse des spectres infrarouge et ultraviolet (tableau IV) montre que le brome de l'épimère 2 β 30 adopte une configuration équatoriale, ce qui correspond à une conformation bateau déformée du cycle A. Les valeurs des couplages lus en RMN entre le proton en C-2 et les 2 protons en C-1 sont $J_1 = 8,4$ et $J_2 = 6,8$ Hz. A l'aide de la formule de KARPLUS (11) modifiée par ABRAHAM et HOLKER (12) on peut calculer les angles dièdres Φ entre C₂-H et les 2 C₁-H. Quatre couples d'angles Φ_1 , Φ_2 peuvent être obtenus selon que l'on introduise l'une ou l'autre des valeurs de J dans l'une ou l'autre des formules suivantes :

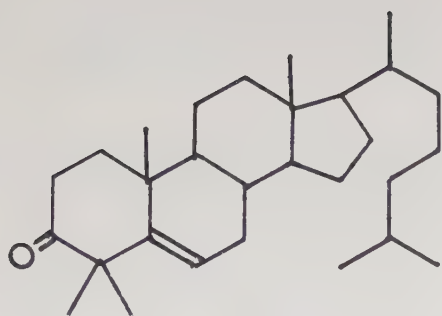
$$\begin{array}{ll} J = 12,4 \cos^2 \Phi & 0^\circ \leq \Phi \leq 90^\circ \\ J = 14,3 \cos^2 \Phi & 90^\circ \leq \Phi \leq 180^\circ \end{array}$$

La différence entre Φ_1 et Φ_2 devrait être de 120° . Dans ce cas le couple se rapprochant le plus de cette exigence est $\Phi_1 = 137^\circ$, $\Phi_2 = 34^\circ$, ce qui n'est pas très satisfaisant. Nous avons le choix entre 3 conclusions ; à savoir que les valeurs des constantes d'ABRAHAM et HOLKER ou l'équation de KARPLUS ne soient pas généralisables ou encore que la conformation du cycle A de la bromocétone 30 échappe encore à une détermination précise. Les réserves à prendre vis à vis de l'équation de KARPLUS ont déjà été énoncées (14).

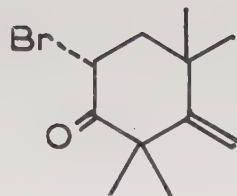
Par analogie avec les travaux de LEHN et OURISON (43) il paraît raisonnable d'attribuer une conformation bateau déformée au cycle A de 30, ceci en regard des valeurs de Φ_1 et Φ_2 adoptées et des caractéristiques IR et UV. Un modèle incorporant ces angles se présente sous forme bateau (C-3 en poue, C-10 en poupe) déformée par une rotation d'environ 17 à 32° autour de la liaison C-1 ; C-2. L'incertitude de 15° quant à la valeur exacte de l'angle exprime bien que les données de KARPLUS, d'ABRAHAM et HOLKER sont impuissantes, dans leur état actuel, à rendre exactement compte des observations expérimentales.

La position du signal du méthyle en C-10 en RMN confirme nos résultats. La forme bateau évoquée explique le déplacement observé vers les champs les plus élevés (voir partie IV de ce travail). Si on compare les spectres de 30 et de 31 on constate que le méthyle en C-10 de 30 est blindé de 18Hz par rapport au méthyle de 31. Sachant que 31 adopte essentiellement une conformation bateau, la seule explication possible à cette observation est que le cycle A se trouve dans une forme bateau C-3/C-10 déformée et non dans une forme bateau C-2/C-5 où le méthyle en C-10 ne serait alors pas blindé par le carbonyle.

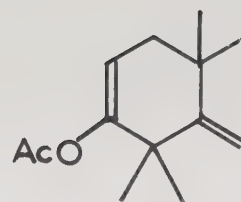
A l'aide des modèles de DREIDING on voit que dans 30 les interactions stériques entre le brome et le méthyle en C-10, entre le méthyle en C-4 et l'hydrogène en C-6, les interactions dipôle-dipôle entre la liaison C-3 ; O et la liaison C-2 ; Br déstabilisent fortement la structure à brome 2β30 en faveur de la structure à brome 2α17. Si on permet une équilibration entre 30 et 17 on s'attend à ce que l'équilibre soit en faveur de 17.



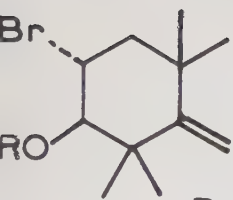
16



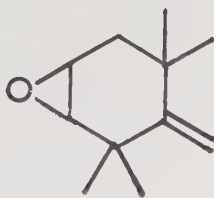
17



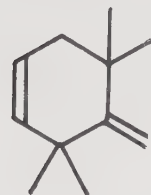
18



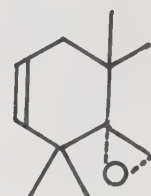
19 $\begin{matrix} \underline{a}, R=H \\ \underline{b}, R=Ac \end{matrix}$



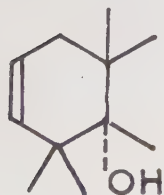
20



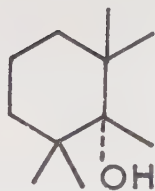
21



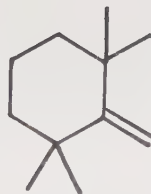
22



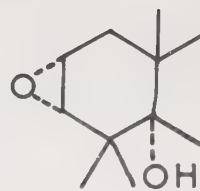
23



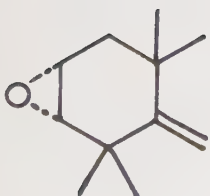
24



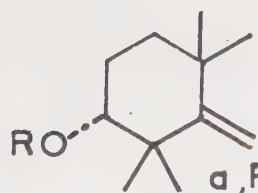
25



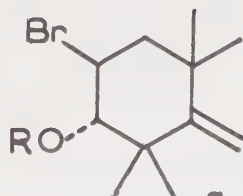
26



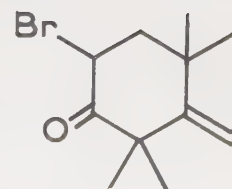
27



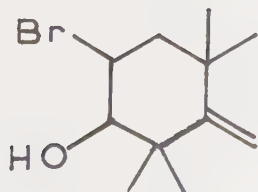
28 $\begin{matrix} \underline{a}, R=H \\ \underline{b}, R=Ac \end{matrix}$



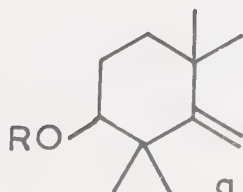
29 $\begin{matrix} \underline{a}, R=H \\ \underline{b}, R=Ac \end{matrix}$



30



31



32 $\begin{matrix} \underline{a}, R=H \\ \underline{b}, R=Ac \end{matrix}$

D - EQUILIBRATION DE LA BROMO-2 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE - 3

La mise à l'équilibre par HBr est aisément suivie en dichroïsme circulaire. Elle conduit à la conversion totale en épimère à brome 2 α . Les résultats permettent, à la sensibilité de la technique et à la précision des mesures près, d'affirmer qu'il n'y a pas d'épimère 2 β dans le mélange d'équilibration. Bien que les valeurs des $\Delta\epsilon$ max. du dichroïsme des 2 épimères ne soient pas très différentes, les longueurs d'onde d'absorption maximale sont suffisamment distinctes pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté et pour qu'on admette que l'erreur ne puisse être supérieure à + 5%. Ce résultat confirme bien ce qui avait été trouvé à propos de l'épimère à brome-2 α 17.

Ceci amène à penser qu'en série diméthylcholesténique les contraintes imposées à l'épimère à brome 2 β sont plus fortes qu'en séries diméthylcholestanique et lanosténique. En série saturée l'interaction méthyle en C-4/H en C-6 est très faible dans la forme chaise alors que dans notre cas elle est forte, ceci peut expliquer en partie que la conformation de l'épimère à brome 2 α soit une forme bateau, forme où cette interaction est bien moins forte. D'autre part la présence de 2 carbones trigonaux dans un cycle hexatomique stabilise les formes bateau.

E - CONFORMATIONS DES ALCOOLS ET BROMHYDRINES

Ces conformations ont été examinées au moyen des spectres de RMN et des spectres infrarouges.

Diméthyl-4,4-cholestène-5 ol-3 β ; 32

Le proton en C-3 de l'alcool 32a (30) se présente comme un triplet ($J = 7,5 \text{ Hz}$). Les constantes de WILLIAMSON et JOHNSON(13) applicables à l'équation de KARPLUS (11) permettent de calculer les valeurs des angles dièdres : $\Phi_1 = 137^\circ$, $\Phi_2 = 30^\circ$. L'écart entre ces 2 valeurs est de 107° . Ceci est à rapprocher de l'étude de la bromo-2 β cétone-3 (voir page 26) où la différence entre Φ_1 et Φ_2 était de 103° . Tout en remarquant que les dièdres considérés ne concernent pas les mêmes liaisons C ; C, on ne peut s'empêcher de noter que la différence est du même ordre de grandeur. Ceci rend compte une fois de plus de l'incertitude qui plane sur la méthode de calcul de ces angles. Il n'en reste pas moins que nous concluons à une forme chaise déformée, proche de la forme croisée, du cycle A de 32a. Il en va de même pour l'acétate 32b ($\Phi_1 = 135^\circ$, $\Phi_2 = 27^\circ$).

Diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 α ;

Le spectre infrarouge de 28a indique qu'il existe une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle-3 α et la double liaison C-5; C-6. Ceci est conforme aux résultats de SCHLEYER (40) Cette liaison n'existe

plus dans l'acétate 28b. Le spectre de RMN permet néanmoins de conclure à une forme chaise déformée, la constante de couplage s'accorde avec celle attendue. L'observation du déplacement des signaux de méthyles montrera dans la partie IV, chapitre IV-3, quelle est l'influence de la liaison hydrogène sur la conformation du cycle (contre-déformation du cycle).

Bromo-2 β diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 α

La bromhydrine 29a présente une liaison hydrogène très nette en IR. A priori on ne peut attribuer le déplacement de la bande à une liaison OH ; Br ou à une liaison O-H ; double liaison.

La valeur élevée de ce déplacement nous fait néanmoins opter pour une liaison O-H ; Br, cette remarque ne vaut que par analogie avec d'autres bromhydrines. On admet alors que la conformation du cycle A est une forme bateau déformée. La position du groupe méthyle en C-10 en RMN confirme cette hypothèse. Si la forme était chaise on devrait constater un déplacement identique des méthyles en C-10 et en C-4 β lorsqu'on passe de l'alcool-3 α à la bromhydrine 29a ; or on constate que les déplacements sont respectivement de 11,5 et de 7. Cette dernière valeur est trop faible pour une influence $\beta\beta$ -diaxiale du brome en C-2 sur les 2 méthyles, la forme ne peut être chaise.

Cette démonstration tend essentiellement à illustrer les résultats de l'étude des groupes méthyles (partie IV)

CONCLUSION DE CE CHAPITRE

L'étude des dérivés de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 met en évidence des différences conformationnelles avec les séries saturées. L'influence de ces différences s'illustre par la position du mélange à l'équilibre des bromo-2 cétones-3 puisque, dans ce cas, l'équilibre est totalement en faveur de l'épimère à brome-2 α .

TABLEAU IV

Caractéristiques des alcools et acétates	N°	IR en cm^{-1} (OH) dans CCl_4	signal du proton en C - 2	signal du proton en C - 3
$3\beta\text{OH}$	<u>32a</u>	3623		triplet à 3,2ppm $J = 7,5 \text{ Hz}$
$3\beta\text{OAc}$	<u>32b</u>	-	-	triplet à 4,5ppm $J = 8 \text{ Hz}$
$3\alpha\text{OH}$	<u>28a</u>	3597		multiplet à 4,6ppm largeur env. 15Hz
$3\alpha\text{OAc}$	<u>28b</u>		-	triplet à 4,55ppm $J = 3 \text{ Hz}$
$3\alpha\text{OH} - 2\beta\text{Br}$	<u>29a</u>	3587	signal complexe à 4,3ppm dont un doublet $J = 6,2 \text{ Hz}$	doublet à 5,5ppm $J = 10 \text{ Hz}$
$3\alpha\text{OAc} - 2\beta\text{Br}$	<u>29b</u>		multiplet à 4,10ppm largeur env. 23Hz	
$3\beta\text{OH} - 2\beta\text{Br}$	<u>31</u>	3580	sextuplet à 4,3 ppm - $J_1=8,$ $J_2=8, J_3=3\text{Hz}$	doublet à 3,5ppm $J = 3 \text{ Hz}$
$\Delta^2 - 5\alpha\text{OH}$	<u>23</u>	3603 & 3636	massif complexe centré à 5,4 ppm (2 protons)	
$5\alpha\text{OH}$	<u>24</u>	3636	-	-
$2: 3\alpha\text{époxy} - 5\alpha\text{OH}$	<u>26</u>	3509	quadruplet à 3,35ppm $J_1 =$ 6,2 Hz $J_2 = 4\text{Hz}$	doublet à 2,95ppm $J = 4 \text{ Hz}$
$3\beta\text{OH} - 2\alpha\text{Br}$	<u>19a</u>	3590	octuplet à 4,45ppm $J_1 =$ 10,6 $J_2=4,2$ $J_3=12,6\text{Hz}$	doublet à 3,2ppm $J = 10,6\text{Hz}$

TABLEAU V

CARACTERISTIQUES SPECTROSCOPIQUES des CETONES 16 , 17 , 30

Cétone	Formule	I.R. (CHCl ₃) ν _{CO} en cm ⁻¹	U.V. (cyclohexane) λ _{max} (ε _{max}) en mμ	D.C. (dioxane) δ _{max} (λ _{max}) en mμ	R.M.N. signal du proton en C-2 (CDCl ₃)
3 - one	<u>16</u>	1700	292 (42)	+ 1,56 (294)	-
2α-Br 3-one	<u>17</u>	1710	319 (140)	+ 0,83 (309)	quadruplet à 4,54 ppm J ₁ = 7,6 Hz J ₂ = 12,4 Hz
2β-Br 3-one	<u>30</u>	1732	294 (57)	+ 1,30 (290)	quadruplet à 4,3 ppm J ₁ = 8,4 Hz J ₂ = 6,8 ppm

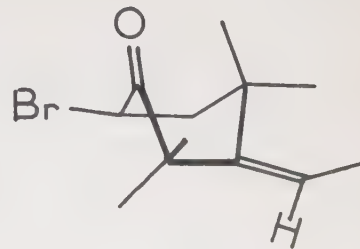
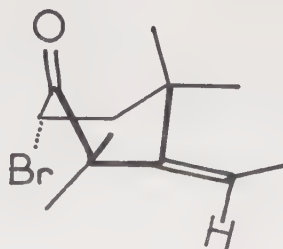
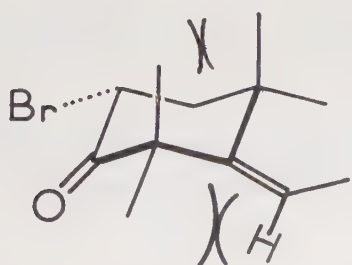


fig.7

CHAPITRE II - 2

DERIVES DE LA DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2

Le comportement des dérivés de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 s'est avéré différent de celui des homologues saturés en C-5 ; C-6. On s'attend à ce que la présence de la double liaison influe également sur le comportement des dérivés de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2. Une étude analogue à celle entreprise en série du lanostène va montrer que nos prévisions sont exactes. Dans cette étude nous n'insisterons que sur les points différenciant les deux séries.

Diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2

Le traitement de l'époxyde 20 par l'aluminohydru-
re de lithium conduit à un mélange d'alcools 32a (85%) et 33a (15%) (Pourcen-
tages calculés à partir du mélange des cétones 16 et 36 obtenu par oxydation
du produit brut de réaction). L'oxydation ménagée de l'alcool 33a conduit à une
nouvelle cétone isomère de 16 et qui a la structure 36. La réduction de 36 par
le borohydrure de sodium redonne l'alcool 33a (84%) accompagné de l'épimère
38a.

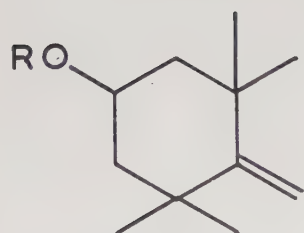
Bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2

Le traitement de l'époxyde 20 par HBr conduit à
un mélange de deux bromhydrines 19a (87%) et 34a (13%). La structure de 34a
est étayée par les réactions suivantes. Par traitement alcalin 34a donne l'époxy-
de 20, par hydrogénolyse catalytique 34a donne l'alcool 33a. Le groupe hydro-
xyle est donc 2 β et trans par rapport à l'atome de brome.

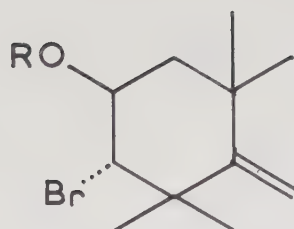
Par oxydation en milieu tamponné, la bromhydrine
34a conduit à un bromocétone 35 dont les caractéristiques spectrales indiquent
la configuration axiale de l'atome de brome (tableau VI). Le traitement de 35
par le zinc dans l'acide acétique donne la cétone 36. La réduction de 35 par le
borohydrure de sodium en présence d'acide borique fournit deux bromhydrines
en quantités à peu près égales. La moins polaire est la bromhydrine 34a. La struc-
ture 39a est attribuée à la plus polaire à cause de son mode de formation et des
réactions suivantes. Par oxydation ménagée en milieu tamponné 39a redonne la
bromocétone 35 et par traitement alcalin la cétone 36, ce qui prouve qu'il s'agit
d'une bromhydrine cis renfermant un atome de brome en position 3 α et par consé-
quent un groupe hydroxyle en position 2 α .

Bromo-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2

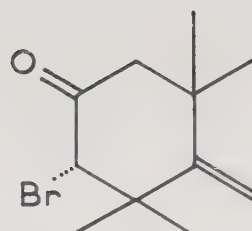
Traitée par l'acide bromhydrique, la bromocétone
35 s'épimérise partiellement en bromocétone 37. Comme le mélange des 2 bromo-



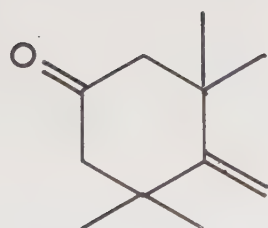
33 a, R = H
b, R = Ac



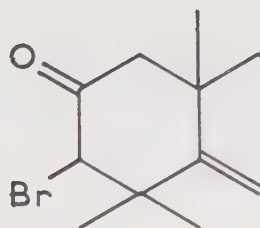
34 a, R = H
b, R = Ac



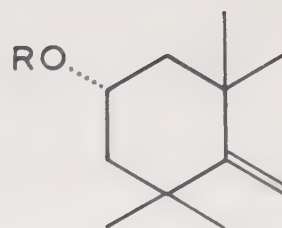
35



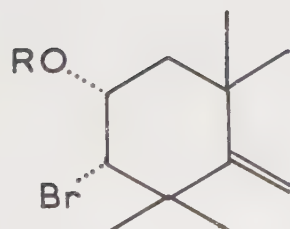
36



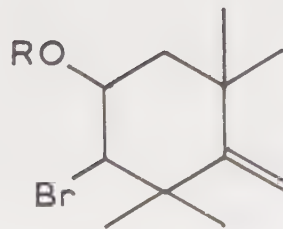
37



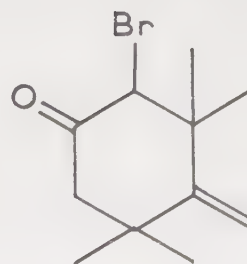
38 a, R = H
b, R = Ac



39 a, R = H
b, R = Ac



40 a, R = H
b, R = Ac



41

cétones est inséparable par chromatographie, on traite le mélange brut d'épimérisation par le borohydrure de sodium en présence d'acide borique. On obtient ainsi un mélange de 3 bromhydrines séparables par chromatographie. Les 2 constituants les plus polaires sont 34a et 39a. Au constituant le moins polaire est attribué la structure 40a à cause de son mode de formation et des réactions suivantes. Par traitement alcalin 40a donne la cétone 36, ce qui prouve qu'il s'agit d'une bromhydrine cis, différente de 39a. Par oxydation en milieu tamponné 40a fournit la bromocétone 37. La bromocétone 37 traitée par le zinc dans l'acide acétique redonne la cétone 36. Les caractéristiques spectrales de 37 montrent qu'il s'agit d'une bromocétone à brome équatorial. La structure 41 qui pourrait être envisagée pour la nouvelle bromocétone est écartée par analogie avec la série saturée (27) et la série lanosténique et aussi à cause des conditions équilibrantes qui président à sa formation : dans la structure 41 il existe en effet une interaction supplémentaire de type 1-3 diaxal entre l'atome de brome 1β et les hydrogènes en C-11. Il paraît peu vraisemblable que 41 se forme plutôt que 37 dans des conditions équilibrantes.

A - CONFORMATIONS ET EQUILIBRATION DES BROMO-2 DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONES-2

Les spectres infrarouge et ultraviolet sont en accord avec les spectres de dichroïsme circulaire qui indiquent que les 2 bromocétones adoptent des conformations chaises déformées (tableau VI).

Si on étudie la mise à l'équilibre des 2 bromocétones 35 et 37 en présence de HBr au moyen du dichroïsme circulaire on constate qu'à l'équilibre le mélange renferme $80 \pm 6\%$ de bromocétone 35 et $20 \pm 8\%$ de bromocétone 37 (voir figure 8). Ces chiffres sont très différents de ceux observés en série cholestannique (45), diméthyl-cholestannique (1) et lanosténique (38, première partie de ce travail). Dans ces 2 dernières séries on attribuait le déplacement de l'équilibre vers l'épimère à brome équatorial 3β à l'effet réflexe (interaction diaxiale méthyle en C-10 ; méthyle en C-4 β , voir avant-propos). En série diméthyl-4,4 cholestène-5 ique ces 2 méthyles sont vraisemblablement plus éloignés l'un de l'autre qu'en série saturée, à cause du carbone trigonal C-5. L'interaction diaxiale, donc l'effet réflexe se fait moins sentir. Ceci n'est cependant pas suffisant pour expliquer que la position de l'équilibre est tellement en faveur de l'épimère 3 α , l'interaction dipôle-dipôle entre la liaison C = O et la liaison C ; Br n'a aucune raison d'être supérieure à ce qu'elle est dans l'analogue cholestannique (45) où l'on trouve que les quantités des 2 épimères en présence sont sensiblement équivalentes. La raison essentielle à cet état de fait est qu'en série diméthylcholesténique l'interaction Br/H en C-5 disparaît puisqu'il n'y a plus d'hydrogène en C-5. Cette interaction existe évidemment dans toutes les séries saturées (voir figure 8').

Caractéristiques spectrales des dérivés de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2.

TABLEAU VI

	N°	IR $\nu_{C=O}$ en cm^{-1} dans CCl_4	UV cyclo-hexane: λ_{max} (ϵ_{max})	DC dioxane: $\Delta\epsilon_{max}$ (λ_{max})	RMN signal du C3 - H
2 - one	<u>36</u>	1720	292(33)	+2,89 (310)	
2 - one- 3 α Br	<u>35</u>	1720	310 (105)	+4,96 (318)	singulet, 3,97 ppm
2 - one- 3 β Br	<u>37</u>	1732	280 297(27) 307 318	+0,68 (305)	singulet, 4,50 ppm

TABLEAU VII

	N°	IR ν_{OH} cm^{-1} CCl_4	signal du proton en C-2	signal du proton en C-3
2 α OH	<u>38a</u>	3625	multiplet à 4,3ppm ($\ell = 30H_z$)	-
2 α OAc	<u>38b</u>	-	triplet de triplet à 5,2ppm $J_1 = 11H_z$ $J_2 = 3,7H_z$	-
2 β OH	<u>33a</u>	3623	multiplet à 4,05ppm	-
2 β OAc	<u>33b</u>	-	quintuplet à 4,95ppm ($J = 6H_z$)	-
2 α OH- 3 α Br	<u>39a</u>	3565	multiplet à 3,95ppm ($\ell = 22H_z$)	doublet à 4,4ppm $J = 2,5H_z$
2 β OH- 3 α Br	<u>34a</u>	3584 + 3623	multiplet à 4,15ppm ($\ell = 25H_z$)	doublet inégal(AB) à 4,6ppm $J = 8,5H_z$
2 β OAc 3 α Br	<u>34b</u>	-	multiplet à 5,22ppm ($\ell = 24H_z$)	doublet à 4,5ppm $J = 8,5H_z$
2 β OH- 3 β Br	<u>40a</u>	3571	multiplet à 4,3ppm	doublet à 4,2ppm $J = 1,5H_z$

(ℓ = largeur totale du signal)

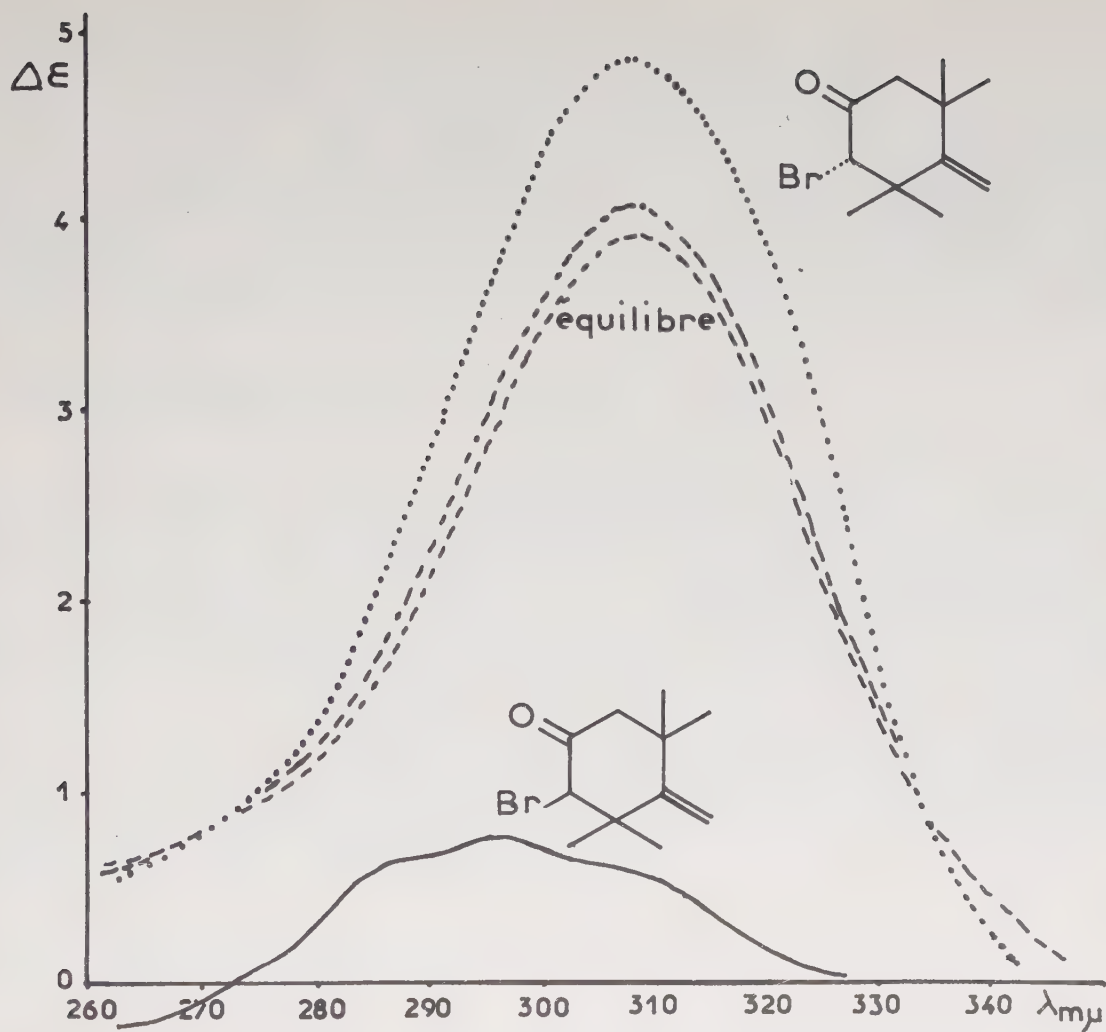


fig.8

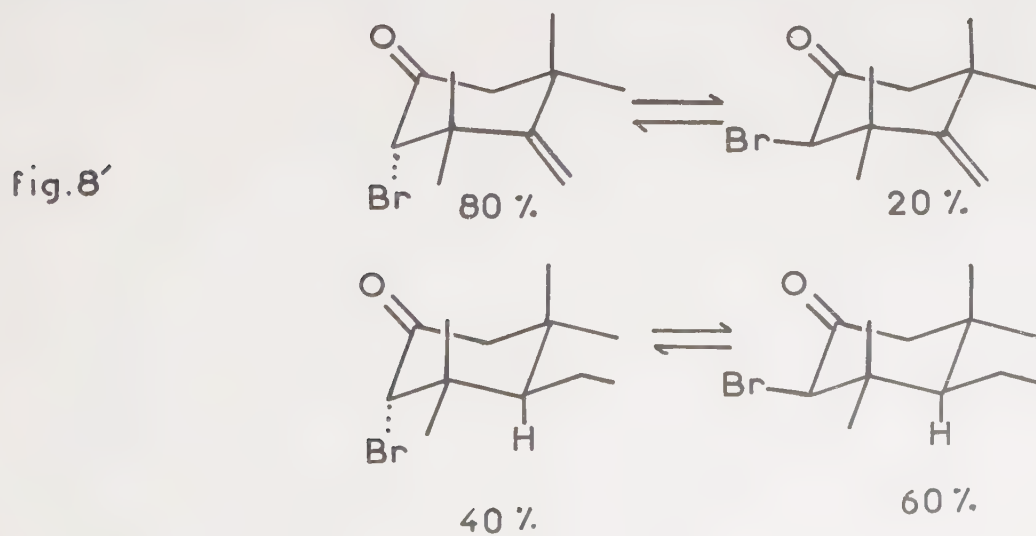


fig.8'

B - CONFORMATIONS DES ALCOOLS ET BROMHYDRINES

Les alcools ou bromhydrines 33a, 38a, 39a, 40a adoptent tous une conformation chaise déformée du cycle A. Par rapport aux alcools correspondants, les bromhydrines présentent toutes une bande d'hydroxyle déplacée en infrarouge, ce qui indique l'existence d'une liaison hydrogène entre le brome et l'hydroxyle. Notons que les constantes de couplage sont en général différentes de celles observées dans les séries à liaison C-5 ; C-6 saturée.

Bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β

La bromhydrine 34a présente vers 3600cm^{-1} une double bande correspondant à un groupe hydroxyle lié par pont hydrogène et un groupe hydroxyle non lié. Il faut admettre que les 2 conformations chaise et bateau (pont hydrogène possible et impossible) sont en équilibre dans la solution. Le spectre RMN confirme ces conclusions : la constante de couplage J entre les protons en C-2 et C-3 est intermédiaire entre celles attendues dans les 2 conformations chaise et bateau déformées.

La méthode suggérée par ELIEL (16, voir avant-propos) permet de calculer que cet équilibre se compose de 47% de la forme bateau correspondant à la bromhydrine 29a et de 53% de forme chaise correspondant à la forme de la bromhydrine 19a (pour 19a et 29a, voir chapitre II-1). Ces résultats sont analogues à ceux obtenus en série saturée.

CONCLUSION DE CE CHAPITRE

L'introduction de la double liaison en C-5 ; C-6 modifie la position de l'équilibre entre les bromo-3 cétones-2 vis à vis des séries saturées. La différence est essentiellement due à l'absence d'hydrogène en C-5, cet hydrogène était responsable d'interactions repoussant le brome en position équatoriale.

CONCLUSION DE LA PARTIE II

Par les expériences effectuées lors de l'étude des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5, nous avons pu mettre en évidence l'influence de la double liaison en C-5 ; C-6.

Par rapport à la série saturée, cette influence se manifeste par une déformation de la géométrie du cycle (les liaisons C-10 ; C-5, C-4 ; C-5, C-5 ; C-6 sont maintenant coplanaires), par la disparition des interactions dues à la présence d'un hydrogène en 5 α et par des interactions dues à l'hydrogène situé en C-6.

Mis à part les liaisons hydrogène évoquées entre l'alcool 3 α et la double liaison, nous n'avons pas mis directement en évidence de phénomènes dus à la nature électronique de cette double liaison. Ceci constituera l'objet de la partie suivante .

PARTIE III

ETUDE D'ACETOXYCETONES

L'étude des dérivés de la lanostène-8 one-2 et de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 justifiait la recherche d'une méthode directe d'accès à ces composés à partir de produits courants.

Le traitement du diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 (21 sans double liaison en C-5 ; C-6) par l'acide hypobromeux constitue une bonne voie d'accès aux dérivés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane portant un substituant oxygéné en C-2 (1). Cette méthode n'est pas applicable aux dérivés du lanostène-8 et du diméthyl-4,4 cholestène-5 car les doubles liaisons situées respectivement en C-8 ; C-9 (tétrasubstituée), C-5 ; C-6 (trisubstituée) sont plus réactives vis à vis des réactifs électrophiles que la double liaison disubstituée en C-2 ; C-3. D'autre part la méthode qui consiste à passer par l'ouverture des époxydes-2 : 3 β est longue et les rendements sont faibles (voir page 15 et (1))

La méthode que nous allons décrire consiste à réduire des acétoxy-3 β cétones-2 par le calcium dans l'ammoniac. Cette méthode s'appliquera parfaitement aux dérivés du lanostène-8 ; par contre elle mettra en évidence le caractère "anormal" des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5. Ce caractère anormal sera en partie attribué à l'influence "électronique" de la double liaison située en C-5 ; C-6.

CHAPITRE III-1

α ACETOXY-LANOSTENE-8 ONES.

OBTENTION DE LA LANOSTENE-8 ONE-2

La méthode d'obtention de la lanostène-8 one-2 10 consistera à réduire l'acétoxycétone 43b par le calcium dans l'ammoniac liquide. L'obtention de 43b pourra se faire de plusieurs façons différentes. Le comportement particulier des acétoxycétones nous amènera à discuter les phénomènes observés.

A - ACETOXY-3 β LANOSTENE-8 ONE-2

1. Par réduction catalytique de la dione-2,3 puis acétylation.

La dione-2,3 42 (46,47,49) est obtenue par action de l'oxygène (p. ord.) en milieu fortement basique sur la lanostène-8 one-3 2a (réaction de BARTON) (47,48). L'hydrogénation catalytique réduit la dione-2,3 42 en hydroxycétone 43a sans affecter la double liaison en C-8 ; C-9. L'acétylation de 43a par l'anhydride acétique dans la pyridine conduit à l'acétoxycétone 43b. Cet ensemble de réactions est analogue à celui décrit par LAVIE, GLOTTER et SHVO dans la série de l'euphane (50). Les différentes structures sont compatibles avec les caractéristiques spectrales des composés.

La tosyloxycétone 43c est obtenue par action du chlorure de paratoluène-sulfonyle dans la pyridine sur 43a. Le composé 43c réduit par l'aluminohydrure de lithium conduit au lanostène-8 ol-2 β 9a (voir chapitre I-2). Cette réaction est la composition de l'élimination d'un groupement tosyloxy et de la réduction d'une cétone par un hydrure. Cette réaction confirme la structure de 43a.

Remarque concernant 43a :

L'hydroxycétone 43a présente une bande à 3500 cm^{-1} en infrarouge. Ceci montre l'existence d'une forte liaison hydrogène entre le carbonyle et l'hydroxyle. Le déplacement de la bande carbonyle est plus faible, par rapport à la cétone 10, que celui qu'on attendrait d'une α -hydroxy cétone (51).

L'examen du spectre de résonance magnétique nucléaire prouve l'existence d'un couplage entre le proton de l'hydroxyle et le proton en C-3. Les doublets observés sont très fins et constituent les éléments d'un spectre AB (15). Ceci signifie que le proton de l'hydroxyle s'échange très lentement, ce qui est bien

en accord avec le spectre infrarouge (voir tableau VIII).

2. Par réduction de la dione-2,3 par le zinc dans l'acide acétique

L'acétoxycétone 43b est également obtenue directement à partir de la dione-2,3 42 par action du zinc dans l'acide acétique. De façon à pouvoir élucider le mécanisme de cette réaction nous avons traité l'hydroxycétone 43a dans les mêmes conditions et nous avons obtenu l'acétoxycétone 43b. La réaction est donc la composante d'une réduction de dicétone par le zinc (52) conduisant à 43a et de l'acétylation précédemment citée.

Notons que cette acétylation ne semble pas se produire en absence de zinc, son mécanisme n'est pas encore élucidé.

3. A partir de la cétone 2a

En faisant agir le tétraacétate de plomb sur une cétone éno-lisable on peut introduire un groupement acétoxyle en α d'un carbonyle (53 à 57). La forme énolique du carbonyle donnerait un ester qui se décomposerait en diacétate de plomb et en acétoxycétone : il y aurait passage intramoléculaire d'un groupement acétoxyle fixé sur le plomb vers le carbone situé en α du carbonyle (58,59,60).

L'action du tétraacétate de plomb en présence du complexe éther-trifluorure de bore sur la lanostène-8 one-3 2a en solution dans l'acide acétique conduit à l'acétoxycétone 44 dont la structure est définie sur la considération de ses caractéristiques spectrales (voir tableau VIII). Le déplacement de la bande carbonyle en infrarouge est en accord avec celui observé par STRADLING et TARBELL (62) dans le cas d' α -acétoxycétones. Le spectre de RMN présente un quadruplet centré à 5,60 ppm correspondant au proton situé en C-2. Les valeurs des couplages (12 et 6,6 Hz) sont en accord avec celles trouvées par WILLIAMSON et JOHNSON dans des cas identiques (13).

L'acétoxycétone 43b est obtenue à partir de 44 par adsorption sur alumine basique Woelm puis élution ou par reflux dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium ou encore dans l'acide propionique en présence de propionate de sodium. Ces réactions sont maintenant discutées.

TABLEAU VIII

		IR en cm^{-1} dans CCl_4	UV λ_{max} en μ dans cyclohexane ϵ (λ_{max})	DC dans le dioxanne $\Delta \epsilon_{\text{max}}$ (λ_{max})	signal du proton en RMN
3one-2 α OAc	<u>44</u>	1742 1725 1235	286 (50)	+ 1,32 (288)	quadruplet à 5,60ppm $J_1 = 12 \text{ Hz}$ $J_2 = 6,6 \text{ Hz}$
2one-3 β OAc	<u>43b</u>	1744 1725 1238	291 (27)	1,74 (300)	singulet à 4,94 ppm
2one-3 β OH	<u>43a</u>	3500 1710	280 (40)	1,73 (286- 288)	douplet à 3,4 ppm $J=4,9$ (1 proton) douplet à 3,9 ppm $J=4,9$ (1 proton)

B - TRANSPOSITION DES ACETOXYCETONES

1. Sur alumine

La transformation de 44 en 43b par passage sur alumine basique a déjà été notée par LAVIE, GLOTTER et SHVO dans les dérivés de l'euphane (50). La permutation entre la cétone et le groupe acétoxy a fait l'objet de certains travaux (53,57). FIESER et STEVENSON(57) postulaient un état intermédiaire ionique et symétrique dont la neutralisation pouvait conduire à la forme permutée de la cétone et du groupe acétoxy (voir fig. 9). Nous envisageons le même état intermédiaire. Le fait que cette transformation se fasse sur alumine basique et ne se fasse pas sur adsorbant neutre ou acide montre que la réaction est intramoléculaire et qu'elle nécessite la catalyse d'un agent nucléophile, donc l'intermédiaire est de nature anionique.

2. Dans les acides acétique et propionique en présence de leurs sels de sodium

Ce genre de transposition a été étudiée d'une façon générale par KIRRMANN (62,95). L'ion acétate jouerait le rôle de base et l'intermédiaire admis serait le même que celui envisagé précédemment. De façon à montrer que ce rôle n'est que catalytique, nous avons effectué la même réaction dans l'acide propionique en présence de propionate de sodium. Si l'action

de l'ion propionate avait été substitutive on aurait retrouvé une propionoxycétone en fin de réaction. Le fait qu'on obtienne une acétoxycétone prouve bien que la réaction est intramoléculaire. Quelque soit la base utilisée la réaction doit procéder de la même façon.

3. Discussion

Pourquoi l'isomère de structure 43b est-il plus stable que l'isomère de structure 44 ?

Ce phénomène est dû à des effets appelés effets 2-alcoyl-cétone et 3-alcoyl-cétone (63,64,65). Considérons la fig.10, cas A : dans un tel système il existe une interaction entre les 3 groupes axiaux (R,H,H) et une interaction entre R' et le carbonyle. Cette dernière interaction constitue l'effet 2-alcoyl-cétone. Dans le cas B l'interaction entre les groupements axiaux est amoindrie puisqu'il ne subsiste plus que R et 1 H, d'autre part l'interaction R' ; carbonyle n'existe plus. La stabilisation du système correspond à l'effet 3-alcoyl-cétone. Si un système a la possibilité d'évoluer vers les structures A et B il optera pour la structure B. C'est ce qui se produit dans la transposition de nos acétoxycétones (de A vers B. (fig. 10)).

Nota : Les interactions entre H axiaux situés de l'autre côté du cycle sont bien plus faibles que celles évoquées ici.

C - OBTENTION DE LA LANOSTENE-8 ONE-2

La réduction des acétoxy-cétones en cétones par le calcium dans l'ammoniac liquide est connue (66,67,68). Ainsi l'acétoxycétone 44 conduit à la cétone de départ 2a et l'acétoxycétone 43b à la cétone cherchée 10. Les rendements de ces réactions sont supérieurs à 80%.

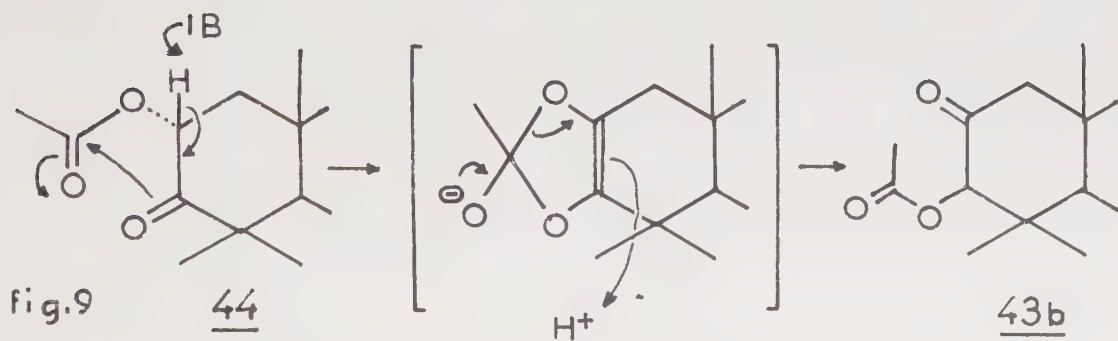
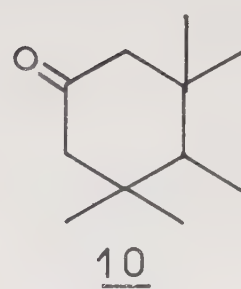
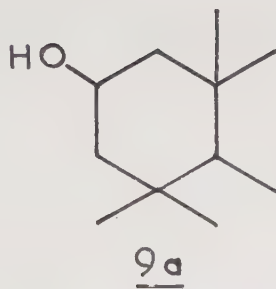
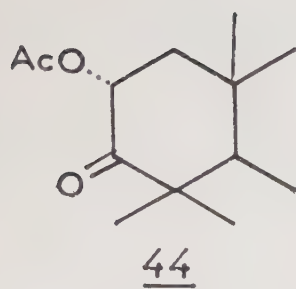
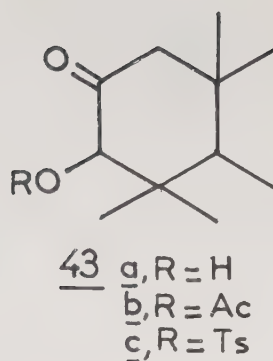
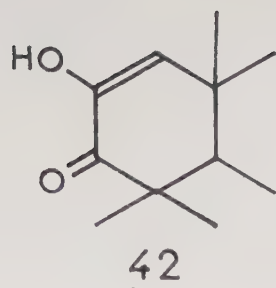
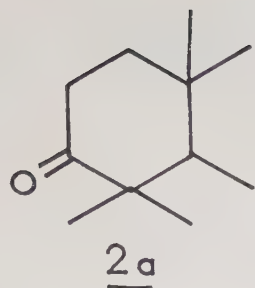
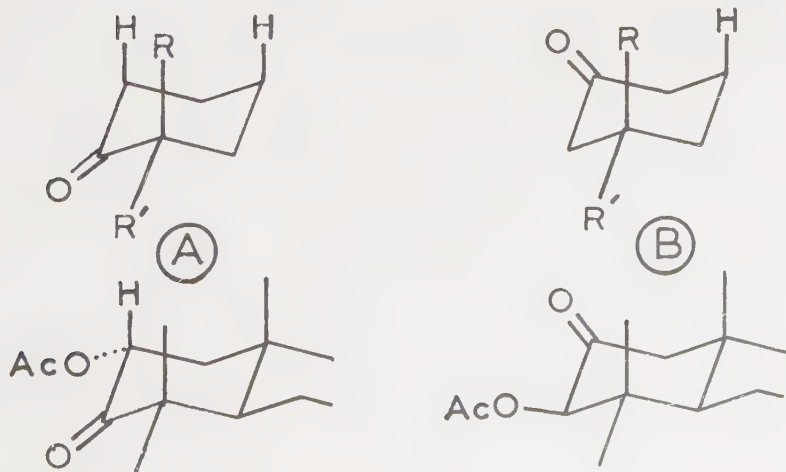


fig.10



CHAPITRE III-2

α -ACETOXY-DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONES.

OBTENTION DE LA DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2.

La méthode d'obtention de la lanostène-8 one-2 par réduction d'une acétoxycétone s'est révélée satisfaisante. La même méthode appliquée aux dérivés du diméthyl-4,4 cholestène montre que les phénomènes se déroulent différemment.

A - DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2

A. partir de la dione-2,3 : 45

a) L'hydrogénation catalytique de la dione-2,3 45 (48) sur palladium conduit à un mélange renfermant 3 produits inséparables par chromatographie sur colonne. Ces produits sont également inséparables par chromatographie sur couche mince préparative (ce sont des hydroxycétones qui s'oxydent spontanément à l'air). L'acétylation du mélange suivie de la réduction par le calcium dans l'ammoniac liquide conduit à un mélange des cétones 16, 36 et 48 séparables par chromatographie sur couche mince préparative. La teneur en diméthyl-4,4 cholestanone-2 48 (1) dépend de la durée d'hydrogénation de 45, il constitue de toute façon le composé prédominant du mélange. Dans ce mélange de cétones nous n'avons pas pu mettre en évidence la diméthyl-4,4 cholestanone-3 49. Jusqu'à preuve du contraire ceci montre que le comportement des acétoxycétones non isolées en série diméthylcholestanique est identique à celui des acétoxycétones en série lanostène-8 ique. La présence de 16 dans le mélange final souligne qu'il en va différemment pour les dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5.

b) La dione-2,3 45 traitée par le zinc dans l'acide acétique conduit à un mélange homogène en chromatographie sur couche mince. Le mélange est réduit par le calcium dans l'ammoniac liquide et conduit aux cétones 16 (55%) et 36 (45%). Toutes ces réactions sont analogues à celles décrites dans la série du lanostène-8.

A partir de l'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 : 50

Le traitement de la cétone 16 par le tétraacétate de plomb et le complexe BF₃-éther conduit à l'acétoxycétone 50. La structure de 50 est définie par ses caractéristiques spectrales (Tableau IX). Les spectres de transfert de charge (U.V.) montrent qu'il y a recouvrement des orbitales de la double liaison et du carbonyle, ceci n'est compatible qu'avec une forme chaise (voir fin du chapitre). La conformation du cycle A de 50 est une forme chaise déformée, le groupe acétoxyle étant en position équatoriale.

- L'acétoxycétone 50 est réduite par le borohydrure de sodium. On obtient un mélange des acétoxyalcools 51 (90%) et 52 (10%) dont les structures sont établies sur la base de leurs caractéristiques spectrales (Tableau X)

- L'acétoxycétone 50 est réduite en cétone 16 soit par traitement avec le zinc dans l'acide acétique soit par traitement avec le calcium dans l'ammoniac liquide.

- L'acétoxycétone 50 est adsorbée sur alumine basique. L'élution après plusieurs jours conduit à un mélange homogène en chromatographie sur couche mince des produits 50 et 47b. La présence de 47b (non isolé) est mise en évidence par la réduction du mélange avec le calcium dans l'ammoniac. Cette réduction conduit aux cétones 16 (72%) et 36 (28%).

- L'acétoxycétone 50 traitée à reflux par l'acétate de sodium dans l'acide acétique donne un mélange dont la réduction (Ca/NH₃) conduit également aux cétones 16 (68%) et 36 (32%)

Tableau IX	N°	IR en cm ⁻¹ dans CCl ₄	UV _{le} dans cyclohexane	DC dans le dioxanne	Signal en R. M. N.
3-one	<u>16</u>	1706	292 (42)	+1,59 (294)	-
3-one-2-OAc	<u>50</u>	1722	289 (63)	+0,85(310) +0,78(301)	quadruplet vers 5,6ppm J ₁ =13,5Hz J ₂ = 6 Hz

Tableau X	N°	IR en cm ⁻¹ dans CCl ₄	R. M. N.	
			H en C - 2	H en C - 3
3βOH-2-OAc	<u>51</u>	3623 + 3571	octuplet à 5,18ppm J ₁ = 11,5Hz J ₂ = 4,6 Hz, J ₃ =10Hz	doublet à 3,21 ppm J = 10 Hz
3αOH-2-OAc	<u>52</u>	3610	multiplet à 5,35ppm	doublet à 3,57 ppm J = 2 Hz

B - DISCUSSION DES RESULTATS

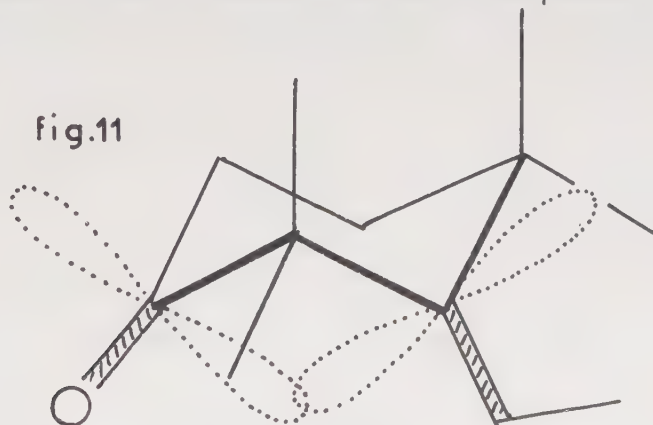
Mise à l'équilibre en milieu basique, l'acétoxycétone 50 ne conduit pas à l'acétoxycétone 47b mais à un mélange de 47b et de 50

Nous pouvons admettre que le mélange obtenu lors de l'hydrogénation de la dione-2,3 45 est constitué de 46a, 47a et 53a.

Pourquoi les formes 50 et 47b sont-elles en équilibre alors qu'en série lanosténique la forme correspondant à 47b est favorisée ?

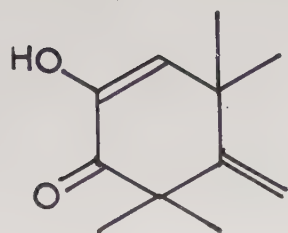
La première explication fait intervenir l'interaction stérique entre l'hydrogène 2β axial et les méthyles en C-10 et C-4 β de 50. La présence d'un carbone trigonal C-5 a vraisemblablement pour effet d'écarter les groupes β -axiaux du cycle A donc de diminuer les contraintes. L'effet correspondant à une 2-alcoyl-cétone se trouve donc diminué (voir chapitre III-1).

La deuxième explication fait intervenir le spectre de transfert de charge de l'acétoxycétone 50. Ce spectre est obtenu, selon la technique précisée par COOKSON, HILL et HUDEC(69), en retranchant la spectre ultraviolet de l'acétoxyalcool 51 du spectre 50. Le spectre obtenu montre deux maxima situés en $220\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 900$) et à $214\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1.400$). Ceci met en évidence un recouvrement des orbitales pz des carbones trigonaux C-3 et C-5.

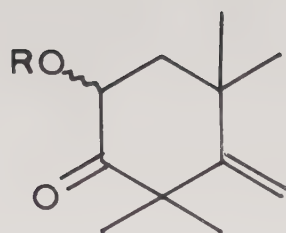


L'énergie de recouvrement de ces orbitales correspond à une stabilisation de la structure 50. Une telle étude de transfert de charge a déjà permis de montrer que le cycle A de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 existe en partie sous forme bateau à température ordinaire (70,37)

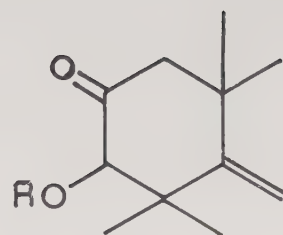
Nous constatons que l'influence du carbone trigonal C-5 peut modifier la composition d'un mélange de produits de réaction. Indépendamment des conditions géométriques imposées à la molécule par la double liaison, la nature électronique de celle-ci est responsable des anomalies observées en série insaturée vis à vis des résultats obtenus en séries saturées.



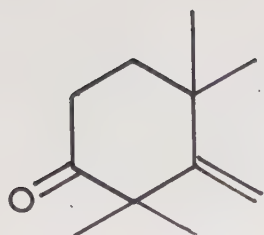
45



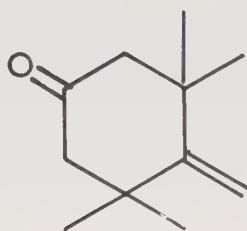
46 $\underline{a}, R=H$
 $\underline{b}, R=Ac$
 $\underline{c}, C_5-C_6 \text{ sat.}$



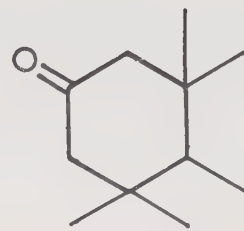
47 $\underline{a}, R=H$
 $\underline{b}, R=Ac$



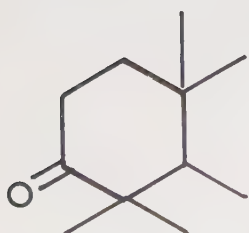
16



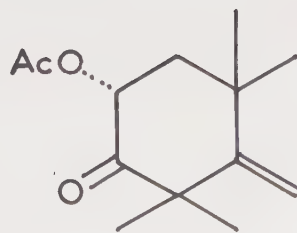
36



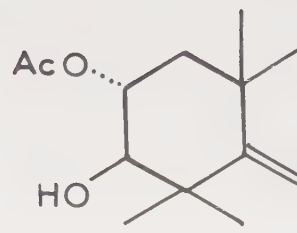
48



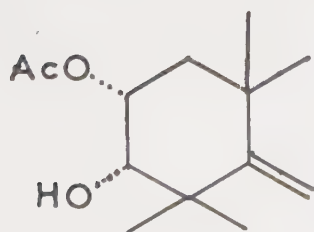
49



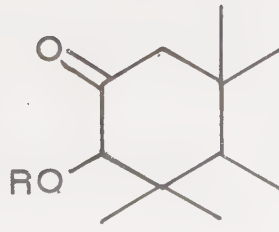
50



51



52



53 $\underline{a}, R=H$
 $\underline{b}, R=Ac$

CONCLUSION DE LA PARTIE III

Grâce à des transpositions et des réductions d'acétoxcétones nous avons pu mettre au point une méthode d'obtention des cétones-2 à partir des cétones-3 par un nombre de réactions très limité.

Cette méthode appliquée aux dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5 a permis de constater certaines anomalies. Ces anomalies ont été attribuées en partie à la nature électronique de la double liaison.

PARTIE IV

ETUDE DES GROUPES METHYLES EN RESONANCE
MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Le comportement anormal des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5 vis à vis des homologues en séries lanostène-8 ique et diméthyl-4,4 cholestanique a été montré à l'aide de méthodes chimiques et spectrographiques classiques. Il semblait important de vérifier que les anomalies se produisaient également en spectrométrie de résonance magnétique nucléaire. En effet, cette méthode permet de sonder les structures jusqu'à la disposition intime de leurs composantes et ceci à partir de quelques milligrammes de produit. Les groupes méthyles allaient constituer des repères de choix puisque leurs déplacements chimiques sont très sensibles à l'environnement et que, de plus, leurs signaux émergent nettement de l'allure générale du spectre.

Mais là aussi il fallait être sûr que le comportement de dérivés homologues était le même dans les séries à liaison C-5 ; C-6 saturée. Une étude de ces séries s'avérait donc indispensable. Elle a été permise grâce à l'échantillonnage accumulé dans le laboratoire soit au cours de ce travail soit à la suite d'études antérieures. Les conclusions que nous en avons tirées nous ont permis d'établir la comparaison avec le comportement des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5.

Nous rappellerons d'abord quelques notions indispensables, justifierons notre méthode et envisagerons les points communs à toutes les séries avant de procéder à la description des résultats.

CHAPITRE IV-1

CONSIDERATION DES ELEMENTS COMMUNS AUX ETUDES DES DIFFERENTES SERIES

A - RAPPEL DE NOTIONS INDISPENSABLES

Les applications de la résonance magnétique nucléaire (RMN) en chimie organique ont fait l'objet d'un nombre considérable de travaux dont l'essentiel est contenu dans quelques ouvrages fondamentaux (15,71,72,73,14). Depuis l'article capital de SHOOLERY et ROGERS en 1958 (74) les stéroïdes ont été le champ de vastes investigations qui ont permis d'établir une méthode d'élucidation de structure et d'analyse conformationnelle. Grâce à la relation qui existe entre constante de couplage et angle dièdre (11), on détermine la position relative des protons dans l'espace donc la forme de l'enchaînement des atomes dans la molécule.

SHOOLERY et ROGERS ont indiqué que les signaux de RMN dus aux groupements méthyles portés par les atomes de carbone C-10 et C-13 du squelette stéroïde sont remarquablement sensibles à l'environnement électronique. Cette influence serait due à l'anisotropie diamagnétique des liaisons.

Anisotropie diamagnétique - Blindage

Le champ H_0 appliqué induit localement un vecteur champ secondaire H' , somme de tous les vecteurs champs induits dans la molécule. Le signal d'un proton à un endroit considéré dépend de $H_0 + H' = H$. H représente le champ effectif.

Le vecteur champ H' est proportionnel à H_0 . La constante de proportionnalité σ , qui ne dépend que de l'endroit considéré, est appelée constante d'écran ou de blindage.

$$H' = -\sigma H_0$$

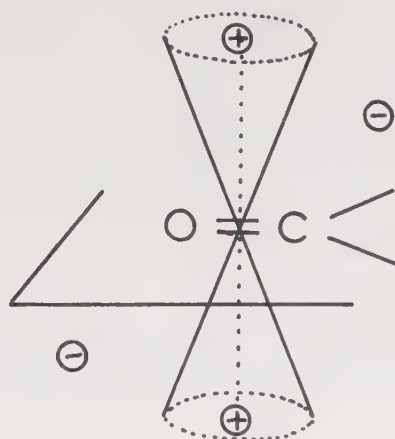
La constante d'écran σ dépend de tous les atomes de carbone. La formule de Mac CONNELL (72,84) établie en fonction des susceptibilités Y_L et Y_T (longitudinale et transversale), de la distance et de la position d'un substituant par rapport à l'atome d'hydrogène donne la valeur du champ induit. Elle est de la forme

$$H' = \frac{(3 \cos^2 \alpha - 1) (Y_L - Y_T)}{3 r^3}$$

dans le cas d'un substituant à symétrie axiale (triple liaison par exemple). r représente la distance du substituant au proton considéré et α l'angle que fait r avec l'axe de symétrie du substituant. Cette équation détermine 2 zones de l'espace. Selon la position du proton dans l'une ou l'autre de ces zones, celui-ci sera "blindé" ou "déblindé" par le groupement.

Toute liaison possède une anisotropie ; elle est faible pour les simples liaisons mais devient importante pour les liaisons polarisables ou riches en électrons ($C-H$, $C=C$, $C \equiv C$...). Dans le cas du groupement carbonyle l'anisotropie serait due aux courants paramagnétiques induits dans le plan du carbone trigonal par le champ appliqué. Les zones de "blindage" (déplacement des signaux vers les valeurs élevées du champ) se situeraient à l'intérieur d'un cône dont l'axe serait perpendiculaire au plan de la liaison (voir figure 13), le reste de l'espace constituant une zone de

fig.13



"déblindage", (déplacement des signaux vers les valeurs faibles du champ). L'intensité du blindage ou du déblindage augmente dans chaque région vers l'axe de symétrie et vers le centre de gravité de la liaison.

On pourrait penser que l'anisotropie magnétique des groupements est la cause de toutes les variations de déplacement chimique observées. CROSS et HARRISON (75) ont montré que cette explication est insuffisante : on doit également faire intervenir un effet de dipôles électriques (76) entre les substituants.

Additivité des effets de substituants :

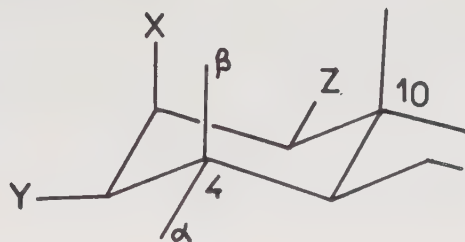
SHOOLERY et ROGERS (74) ont pu dégager de leur étude une règle d'additivité en attribuant à chaque substituant, ou modification structurale, une constante de déplacement. (Cette constante de déplacement est établie pour le méthyle en C-10 du squelette des stéroïdes). Bien que cette règle soit approximative elle se révèle cependant satisfaisante pour les molécules dont la conformation n'est pas ambiguë. On attribue donc à chaque position d'un

substituant une constante de déplacement relative au même méthyle. Les valeurs des constantes sont généralement en accord d'un auteur à l'autre (77 à 83).

Equivalence de positions

MALINOWSKI, MANHAS, MULLER et BOSE (81) d'une part et ZÜRCHER (78) d'autre part ont dégagé une notion de position équivalente. Deux positions sont équivalentes lorsque le substituant qu'elles portent est situé de façon identique par rapport au groupement considéré. Ainsi, dans la figure 12 on voit que la position de X par rapport au méthyle en C-4 β est équivalente à la position de X par rapport au méthyle en C-10. De la même façon la position Y-méthyle en C-4 β est équivalente à la position Z-méthyle en C-10.

fig.12



Nota : Nous utilisons l'expression "méthyle en C-10" de préférence à l'expression "méthyle 19", fréquemment utilisée, pour éviter d'éventuelles confusions. Nous considérons les groupes méthyles en tant que substituants du squelette tétracyclique.

B - METHODE D'ATTRIBUTION DES SIGNAUX

Nous avons été amené à étudier environ 200 spectres de produits différents. Nous en avons rejeté délibérément un certain nombre pour lesquels nos attributions étaient douteuses ou parce que la résolution des signaux n'était pas satisfaisante. Les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre Varian A 60. Les déplacements chimiques sont exprimés en Hertz à partir du signal du tétraméthyl-silane pris comme référence interne. La position des signaux est lue à $\pm 0,5$ Hertz près. Le solvant utilisé est le tétrachlorure de carbone sauf mention contraire. Sauf pour les cétones les déplacements chimiques ne varient pas d'un solvant à l'autre. Pour les cétones la variation observée n'excède pas 3 H_z .

Pour des raisons évidentes nous ne détaillerons pas l'attribution des signaux dus aux méthyles de chaque dérivé. Nous voulons uniquement justifier notre mode opératoire et nous nous limitons à commenter certains points.

La présence de trois groupes méthyles sur le cycle A semblait, à priori, compliquer quelque peu le travail. Les résultats accumulés dans le cas des stéroïdes (vide supra), des dérivés de l'euphane et du cucurbitane (85,86), du lupane et du dammarane (87,88) pouvaient constituer des éléments de comparaison appréciables.

La conclusion de ce travail nous montrera avec quels ménagements la notion de position équivalente peut être utilisée. Cette notion est néanmoins indispensable mais, avant de comparer certains spectres, il faut s'assurer que les structures envisagées adoptent des conformations identiques.

Ceci étant noté, introduisons un substituant en C-2 : si le cycle A est en forme chaise, les influences de ce substituant sur les méthyles en C-10 et C-4 β doivent être voisines sinon identiques. En comparant le spectre à celui de l'hydrocarbure on peut déjà faire une hypothèse quant à l'attribution des 3 méthyles du cycle A. En examinant ainsi les spectres couplés 2 à 2 au sein d'une même série on arrive à établir toutes les attributions. Le nombre de couples envisageables dans une seule série est impressionnant mais, connaissant l'ordre de grandeur de l'influence de certains substituants, les résultats sont rapidement cernés. La présence de groupements à forte anisotropie diamagnétique est évidemment précieuse.

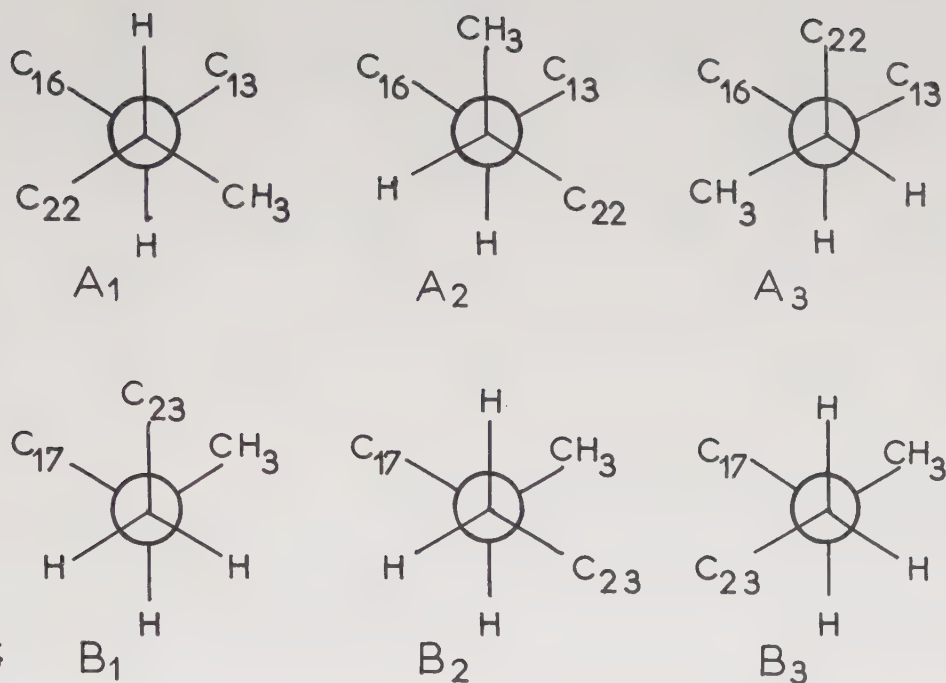
Les structures à conformation non-chaise sont relativement rares. La non-rigidité de ces formes fait de chaque cas un cas particulier pour lequel on ne peut trouver d'analogue conformationnel certain. L'attribution est résolue en considérant, à l'aide de modèles moléculaires, les orientations possibles des substituants par rapport aux méthyles du cycle. Grâce aux résultats acquis dans les conformations non ambiguës on prévoit une valeur des déplacements chimiques.

C - RESULTATS COMMUNS A TOUTES LES SERIES

La chaîne latérale est une partie de la molécule commune à toutes les séries envisagées. Son examen à ce stade de notre travail nous dispensera de la reconsidérer par la suite. Elle porte 3 groupes méthyles, 1 en C-20 et 2 en C-25.

Méthyle en C-20

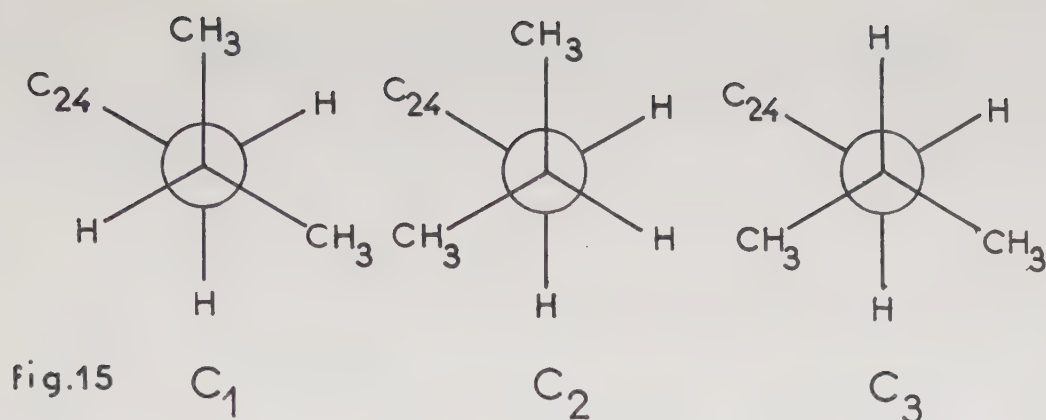
Ce groupe méthyle est couplé avec le proton porté par l'atome de carbone C-20, son signal doit être un doublet. Par surcroît il peut exister trois isomères de conformation (A_1, A_2, A_3) autour de la liaison C-17 ; C-20 et trois isomères (B_1, B_2, B_3) autour de la liaison C-20 ; C-22 (fig. 14)



Le doublet dû au couplage avec le proton en C-20 peut être centré en principe sur $3 \times 3 = 9$ points différents du spectre ce qui peut donner lieu à 18 signaux. Certes, des conformations telles que A_2, A_3, B_1 sont moins probables que d'autres pour des raisons d'interactions entre atomes non liés. Il n'en reste pas moins évident que l'on ne saurait observer le groupe méthyle en C-20 avec certitude (83). Pratiquement, dans le cas de nos spectres il est invisible.

Méthyles en C-25

Ces 2 méthyles sont dédoublés par le proton en C-26. Il existe 3 isomères de conformation (C_1, C_2, C_3) autour de la liaison C-24 ; C-25. Deux de ces conformations (C_1 et C_3) sont magnétiquement équivalentes. (fig. 15)



La barrière de rotation autour de la liaison C-24 ; C-25 est certainement aisément franchie à température ordinaire. Ces groupes doivent donc être équivalents et donner lieu à un doublet, chaque pic ayant une intensité correspondant à 3 protons (83). L'espacement de ce doublet est indépendant du champ (89). La position des signaux n'est généralement pas affectée par la modification de l'état du squelette, elle reste la même dans tous les cas observés exceptés ceux où il existe une double liaison en C-24 ; C-25.

L'immobilité du doublet et sa disparition avec le carbone C-25 permettent d'attribuer les méthyles aux signaux situés à 49 et 55 H_z (chaque signal résulte de $2 \times 1/2$ méthyle).

CHAPITRE IV-2

ETUDE DES SERIES A LIAISON C-5;C-6 SATUREE

A - SERIE DU LANOSTENE

Méthyles en C-13 et C-14

Les méthyles en C-13 et C-14 sont généralement peu affectés par la substitution sur le cycle A. Nous constatons que leurs déplacements chimiques sont constants des spectres 1 à 9 (tableau XI). L'introduction d'un substituant ou la modification du squelette en C-17 permettent de distinguer C-13 de C-14 (par exemple comparer le spectre 1 avec les spectres 14, 15, 16, 17, 18). L'introduction d'une double liaison en C-8;C-9 doit blinder le méthyle en C-13 et déblinder le méthyle en C-14; ceci, prévu à l'aide de modèles moléculaires, se vérifie sans ambiguïté lorsqu'on examine le spectre des homologues en série lanostène-8 ique.

Méthyles en C-10

Si on compare les spectres 2 et 22 on voit que l'introduction d'un groupement carbonyle en C-11 n'affecte qu'un seul méthyle. L'examen des modèles de Dreiding prouve que ce méthyle ne peut être qu'en C-10. (Il est déblindé par la liaison C = O). Il en va de même lorsqu'on compare les spectres 2 et 23, 6 et 21, ... etc...

D'autre part la confrontation des spectres d'homologues en séries lanostène-8 ique et lanostanique montre qu'il existe une différence quant à la position de 3 méthyles. Ces 3 méthyles affectés par la présence de la double liaison C-8;C-9 sont situés en C-13, C-14 et C-10. Ayant précédemment situé les signaux des méthyles en C-13 et C-14 nous en déduisons la position du signal du méthyle en C-10 à 55 Hz dans le lanostane (comparer les couples de spectres 2 et 32, 6 et 44, ... etc^Z...)

Méthyles en C-4

La distinction entre les deux méthyles en C-4 paraît à priori délicate. Pour le lanostane lui-même la difficulté est levée puisque les 2 signaux non attribués sont superposés à 50 Hz^Z. L'attribution des signaux dans les dérivés ne peut être facilitée par la notion de position équivalente; notre échantillonnage ne le permet pas. Par contre il est clair que l'introduction d'un brome équatorial en C-2 de la lanostanone-3 aura des effets voisins sur les méthyles en C-10 et C-4 β et un effet moindre sur le méthyle en C-4 α . On mesure respectivement 10, 7 et 4 Hz^Z et, compte tenu des conclusions tirées à la fin de l'étude, on déduit alors l'attribution des méthyles en C-4 α et C-4 β .

Dans les 2 séries suivantes l'étude du gem-diméthyle en C-4 sera simplifiée par l'abondance et la variété des substituants du cycle A.

Cette étude du lanostane avait pour but essentiel d'attribuer les positions de tous les méthyles différents de ceux en C-4. Nous nous préoccupons surtout de l'attribution des 3 méthyles du cycle A dans les séries suivantes.

Signaux des groupes méthyles dans les dérivés du lanostane

TABLEAU XI

N°	Substituants	4 α	4 β	10 β	13 β	14 α	chaîne latérale	Obs.
1	Aucun	50	50	55	46,5	48	50;55	Dans le Deuterochloroforme
2	3 β OH	48	58	55	46,5	48	49,5;55	
3	3 β OAc	50,5	52	55	46	47,5	49;55	
4	3 α OH	55	52	55	46,5	48,5	49;55	
5	3 α OAc	54,5	49,5	54,5	46,5	48	49;54,5	
6	3 céto	63,5	63,5	63,5	46,5	47	49;55	
7	3 céto-2 α Br	67,5	70,5	73,5	47	47,5	49;55	
8	$\Delta^{2(3)}$	55	53	55	46,5	48	48,5;55	
9	Δ^2 -30Ac	60	60	55	46,5	48	49;55	
10	3 β OAc - Δ^7	53	58	58	39	55	49,5;55	
11	3 β OH - Δ^7	53,5	59,5	59,5	39	54	49;55	
12	Tétranol - 3 β OAc - 23 oléique.	50,5	52	55,5	48	48	-	
13	Tétranol - 3 β OAc - 23 oate de méthyle.	50,5	52	56	48	48	-	
14	Octanol - 3 β OH - 17 β OH	48	55	58	50	47	-	
15	Octanol - 3 β OH - 17 β OAc	48	54,5	58	52,5	50,5	-	
16	Octanol - 3 β OH - 17 β Acétyle	48	53,5	58	41	52	-	

TABLEAU XI (suite)

N°	Substituants	4 α	4 β	10 β	13 β	14 α	chaîne latérale	Obs.
17	Octanor-3 β 0Ac - 17 β Acétyle	52	52	55	41	52	-	Dans le deutérochloroforme
18	Octanor-3 β 0H- 17 céto	48,5	55	58	58	47,5	-	
19	$\Delta^{1(2)}$ -20H-3céto	66,5	71	71	48,5	48,5	48,5;55	
20	3 β 0H - 11 α 0H	48,5	58,5	60	45	51,5	48,5;54,5	
21	3 céto - 11 β 0Ac	64	64	75	54,5	47,5	49;54,5	
22	3 β 0H - 11 céto	48	58	64	43	64	49;54,5	
23	3 β 0H - 7,11 dicéto	50	57,5	76	42	71,5	49;54,5	
24	3 β 0Ac-7,11 dicéto	50	54,5	78	43	72,5	49;54,5	
25	3,7,11 tricéto	64,5	64,5	87	44,5	73,5	49,5;55	
26	A néo - $\Delta^{3(4)}$	94,5	103	41	47	48	48,5;54,5	

B - DERIVES DU LANOSTENE-8

Méthyles en C-13 et C-14

La position des signaux de ces méthyles est déjà définie par l'étude du lanostane. Mais encore faut-il justifier les attributions en dehors de la comparaison établie entre lanostane et lanostène-8.

L'introduction d'un carbonyle en C-7 doit essentiellement affecter les méthyles en C-10 et C-14. Les résultats sont en accord avec les prévisions. La comparaison des spectres 51 et 58 (tableau XII) montre des déplacements respectifs de 14 et 6 Hz pour les méthyles en C-10 et C-14. Ceci démontre la position correspondant au méthyle en C-14 à 53 Hz dans le lanostène-8. Le cas du méthyle C-13 a été justifié dans l'étude du lanostane par introduction de substituants en C-17.

Méthyles en C-10 et C-4

Le grand nombre de dérivés à cycle A substitué permet d'attribuer sans difficulté la position des méthyles en C-10 et C-4 sur la base

de considérations déjà énoncées (positions équivalentes, anisotropie magnétique).

A titre d'exemple examinons le cas des spectres 36 et 38 en les comparant à celui de l'hydrocarbure, spectre 31. L'hydroxyle 2β axial a une forte influence sur les 2 méthyles axiaux en C-10 et C-4 β . Ceci est conforme à une position axiale des 3 groupements. On peut déjà attribuer la position du signal du méthyle en C-4 α . Dans le cas de 38, l'introduction d'un atome de brome en C-3 β doit avoir des effets voisins sur les 2 méthyles en C-4. Les seules attributions tenant compte de ces 2 faits sont celles indiquées dans le tableau XII. D'ores et déjà nous remarquons que les influences ne sont pas identiques pour des positions prévues équivalentes. Nous reviendrons sur ce point.

Signaux des groupes méthyles dans les dérivés du lanostène-8.

TABLEAU XII

N°	Substituant	4 α	4 β	10 β	13 β	14 α	chaîne latérale	Observations.-
31	Aucun	53,5	53,5	58	41,5	53	49 ; 55	CDCl ₃
32	2 céto	63,5	55,5	59,5	41	53,5	50 ; 55,5	
33	2 céto - 3 α Br	70	62,5	57	40,5	57	49 ; 55	
34	2 céto - 3 β Br	71	55	60	41	52,5	49 ; 55	
35	2 céto - 3 β OAc	67	55	60	41	53	49 ; 55	CDCl ₃
36	2 β OH	55	63	75	42,5	53	49 ; 55	CDCl ₃
37	2 β OH - 3 α Br	66,5	66,5	72	41,5	53	49,5;55	équilibre conformationnel
38	2 β OH - 3 β Br	64,5	79	70	41,5	52	49;55,5	CDCl ₃
39	2 β OAc	55,5	62,5	72,5	42	53	49,5;55,5	CDCl ₃
40	2 β OAc - 3 α Br	70,5	66	70,5	41	53	49,5;55	
41	2 β OAc - 3 β Br	67	74	70	41	53	49 ; 55	CDCl ₃
42	2 α OH	54	57	62	42	53	49,5;55,5	CDCl ₃
43	2 α OAc	56	56	64	41,5	53	49;54,5	CDCl ₃
44	3 céto	62	62	67	42	53	49 ; 55	
45	3 céto - 2 α Br	67	70,5	77	42	51,5	49 ; 55	
46	3 céto - 2 β Br	69	69	57,5	41,5	55	49 ; 55	bateau
47	3 céto - 2 α OAc	67	69	81	42,5	52	49 ; 55	

TABLEAU XII (suite)

N°	Substituant	4 α	4 β	10 β	13 β	14 α	chaîne latérale	Observations
48	3 β OH	48	58,5	58,5	41	52	48 ; 54	
49	3 β OH - 2 α Br	50,5	65,5	63,5	40,5	53	50,5;55	
50	3 β OH - 2 α OAc	53	63,5	65	41	53	49 ; 54	CDCl ₃
51	3 β OAc	52	52	58	40,5	52	49 ; 54,5	
52	3 β OAc - 2 α Br	53,5	55,5	63,5	41	53	49 ; 55	CDCl ₃
53	3 céto - $\Delta^{24(25)}$	63	63	66	42	52,5	95 ; 99,5	
54	3 β OH - $\Delta^{24(25)}$	47,5	58,5	58,5	41	52,5	95 ; 99	
55	3 β OAc - $\Delta^{24(25)}$	51	51	58	40,5	53	93 ; 97	
56	3 céto - $\Delta^{1(2)}$ - 2 OH	67	74	75,5	43,5	53	49 ; 55	
57	3 céto - $\Delta^{1(2)}$ - 2 OAc	67,5	72	77	43	53	49 ; 55	CDCl ₃
58	3 β OAc - 7 céto	54,5	55	72	40,5	58	49,5;55	CDCl ₃
59	3 β OAc - 7,11 dicéto	55	57,5	80	48,5	70,5	49 ; 55	CDCl ₃
60	3 α OH	56	55	59	41	51,5	49 ; 55	
61	3 OAc - $\Delta^{2(3)}$	62	65	55	42,5	53	48,5;55	CDCl ₃

C - SERIE DU DIMETHYL-4,4 CHOLESTANE

Dans cette série l'attribution est simplifiée puisque le méthyle en C-14 n'existe pas. Le méthyle en C-13 reste indifférent à la plupart des substitutions effectuées sur le cycle A. Le mode opératoire reste le même que dans les séries précédentes et le grand nombre de spectres permet une étude approfondie du cycle A. Notons que certains dérivés n'ont pas d'homologue dans les séries précédentes, la confrontation n'est donc pas possible. L'étude de la série justifie les résultats à elle seule.

Un seul fait sera commenté : comment est-il possible de distinguer les trois méthyles du cycle A dans l'hydrocarbure de base alors que le spectre présente 2 signaux superposés à 50Hz et un signal à 51,5Hz ? L'écart est évidemment faible, la finesse de l'attribution nous a conduit à l'effectuer en dernier lieu. Nous avons classé les spectres par groupes possédant une fonction commune (Δ^2 , 2 céto...), le choix de cette fonction est purement arbitraire. Chaque groupe a été étudié séparément (par exemple spectres 72 à 75, 76 à 83... (tableau XIII). La juxtaposition des résultats conduit à une attribution univoque de la position des signaux des méthyles en C-4. Ceci illustre l'aspect compilateur de nos méthodes.

Signaux des groupes méthyles dans les dérivés du diméthyl-4,4 cholestane.
TABLEAU XIII

N°	Substituants	4 α	4 β	10 β	13 β	chaîne latérale	Observations -
71	Aucun	50	50	51,5	39	49 ; 55	
72	$\Delta^1(2)$	53	53	57	39	49 ; 55	
73	$\Delta^1(2)$ - 1 OAc	55	55	60	38,5	49 ; 55	
74	$\Delta^1(2)$ - 3 β OH	49	58,5	58,5	40	49 ; 55	CDCl ₃
75	$\Delta^1(2)$ - 3 β OAc	53,5	53,5	60	39,5	49 ; 55	CDCl ₃
76	$\Delta^2(3)$	54	51	51	38	48,5;54	C ₂ Cl ₄
77	$\Delta^2(3)$ - 1 céto	64	64	67,5	40	49 ; 55	CDCl ₃
78	$\Delta^2(3)$ - 1 α OH	57	52	47	38,5	49 ; 55	
79	$\Delta^2(3)$ - 1 α OAc	58,5	53	53	38	49 ; 55	
80	$\Delta^2(3)$ - 1 β OH	53	53	55	39	49 ; 55	
81	$\Delta^2(3)$ - 2 OAc	60	56,5	56,5	38,5	49 ; 55	
82	$\Delta^2(3)$ - 3 OAc	58	57	51	39	49,5;55	
83	$\Delta^2(3)$ - 5 α OH	56	59	62,5	38	48,5;54	
84	1 α OH	52,5	50,5	50,5	38	49 ; 55	
85	1 α OH - 2 α Br	55	55	55	38	49 ; 55	
86	1 α OH - 2 β Br	67	58	75	38	49 ; 55	
87	1 β OH	49	49	53	38	49 ; 55	
88	1 α OAc - 2 α Br	57	57	61	37,5	49 ; 55	

(suite 1)

TABLEAU XIII

N°	Substituants	4 α	4 β	10 β	13 β	chaîne latérale	Obs.
89	1 α OAc - 2 β Br	55	67	79	38,5	49 ; 55	bateau
90	1 β OAc	50	50	58,5	37,5	49 ; 54,5	
91	1 céto	55	64	72,5	39	49 ; 55	bateau
92	1 céto - 2 α Br	57	70,5	77	39	49 ; 55	
93	1 céto - 2 β Br	57,5	67	72	39,5	49 ; 54,5	
94	2 α OH	53	53	53	39	49 ; 55	
95	2 α OH - 3 α Br	66	64	56,5	37	49 ; 55	
96	2 α OH - 3 β Br	65	59	57	38	48,5;54	
97	2 β OH	51,5	61	65	38	49 ; 54,5	
98	2 β OH - 3 α Br	65,5	62	62	38	49 ; 54	
99	2 β OH - 3 β Br	61	68	67	38,5	49 ; 55	
100	2 β OH - 1 α Br - 3 β Br	67	65,5	79	38,5	49 ; 55	
101	2 β OH - 1 β Br - 3 α Br	67	67	79	39	49 ; 55	CDCl ₃
102	2 β OAc	52	59	62	38,5	49 ; 55	
103	2 β OAc - 3 α Br	69	63	63	38	49 ; 54,5	
104	2 β OAc - 3 β Br	64	68	64	38	49 ; 55	
105	2 α OAc	55	55	57	38	49 ; 55	
106	2 α OAc - 3 α Br	75	70	60	38,5	49,5;55	
107	2 α OAc - 3 β Br	61,5	66,5	61,5	38	49,5;55	
108	2 α OAc - 3 β OAc	60,5	54	54	38	49 ; 55	
109	2 céto	60,5	51	51	38	49 ; 55	
110	2 céto - 3 α Br	66,5	60,5	50	37,5	49 ; 55	
111	2 céto - 3 β Br	73	50	50	38,5	49 ; 54,5	

(suite2)

TABLEAU XIII

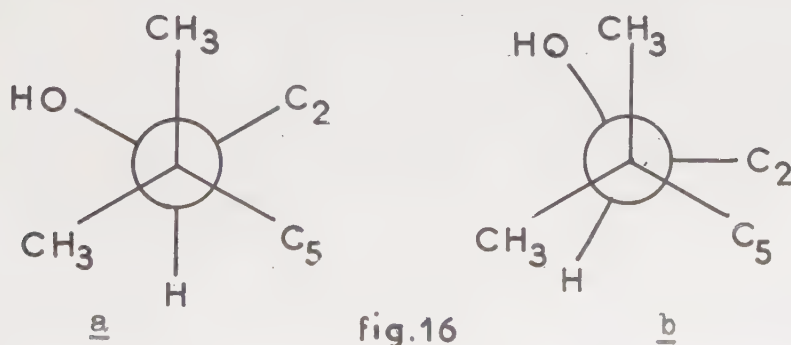
N°	Substituants	4 α	4 β	10 β	13 β	chaîne latérale	Observations
112	2 céto - 3,3 dibromo	83	59,5	51	38	49 ; 55	
113	2 céto - 3 β AcO	64	51	51	38	49 ; 54,5	CDCl ₃
114	3 céto	61	61	61,5	40	50 ; 55,5	
115	3 céto - 2 α Br	65	68	69,5	39	49 ; 54,5	CDCl ₃
116	3 céto - 2 β Br	68,5	70,5	50	39	49 ; 54,5	CDCl ₃
117	3 β OH	46	56,5	51	38	49 ; 54,5	
118	3 β OH - 2 α Br	49	62,5	54,5	38	49 ; 54,5	
119	3 β OH - 2 β Br	59	73	62	39	49 ; 54,5	CDCl ₃
120	3 α OH	53,5	49	51	38	49 ; 54,5	
121	3 α OH - 2 α Br	55,5	55,5	61	38	50 ; 55,5	
122	3 α OH - 2 β Br	64	55	64	38	49 ; 54,5	CDCl ₃
123	3 β OAc	49,5	49,5	52	38	49,5;55	
124	3 β OAc - 2 α Br	51,5	51,5	56	37,5	49 ; 54,5	
125	3 β OAc - 2 β Br	56	73	64	38	49 ; 54,5	CDCl ₃
126	3 α OAc	55,5	49,5	53,5	38	49,5;55	
127	3 α OAc - 2 α Br	52,5	57,5	60,5	39	50 ; 55,5	
128	3 α OAc - 2 β Br	59	54,5	69	39	49 ; 54,5	
129	5 α OH	54,5	62	62	38,5	48,5;54,5	CDCl ₃
130	A nor - 3 céto	60	53	60	40,5	50 ; 55,5	
131	3 méthylène	62	57	57	38	49 ; 54,5	
132	2 α Br - 3 β Br	56	68	59,5	38	49 ; 54	
133	2 β Br - 3 α Br	64	82	73	38,5	49 ; 55	

D - RESULTATS ET DISCUSSION

L'additivité des effets de substituants (74) permet de dégager une constante de déplacement propre à chaque fonction pour une configuration et une fonction données ou pour une position équivalente. Certains auteurs (80,83) ont pu établir une constante primaire lorsque le dérivé possédait un seul substituant et une constante secondaire lorsqu'il possédait deux substituants. La constante secondaire est obtenue en diminuant la constante globale de la constante primaire. Si les phénomènes étaient simples il ne devrait pas y avoir de différence entre la constante primaire et la constante secondaire établies pour un même substituant dans une même position. Nous constatons qu'il en va différemment. Nous attribuons cet état de fait à des contingences stériques et électriques (effets de dipôles électriques modifiant l'influence des substituants).

Si nous admettons que les effets de nature électrique sont sensiblement équivalents dans les dérivés homologues du cholestane et de nos exemples nous ne pouvons expliquer les différences observées que par l'influence des déformations de cycle. Ces déformations, mises en évidence par ailleurs dans ce travail, peuvent avoir plusieurs origines : interactions entre méthyles, entre méthyles et substituants, entre dipôles électriques, liaisons hydrogène. Il en résulte que pour 2 dérivés homologues du cholestane et du diméthylcholestane les positions ne sont plus équivalentes.

Illustrons l'effet des déformations par le choix d'un exemple. Dans nos séries il est clair qu'un groupe hydroxyle en C-3 n'occupe plus des positions équivalentes par rapport aux deux méthyles en C-4 (figure 16b) comme il se doit dans une conformation chaise non déformée (fig. 16a).



L'examen des spectres montre que le méthyle en C-4 β est déblindé alors que le méthyle en C-4 α est blindé par l'introduction d'un hydroxyle en C-3 β .

Puisque les déformations dépendent de la position et de la nature des substituants, présenter nos résultats sous formes de constantes primaires, secondaires etc..., n'aurait plus de sens. Nous exprimons les constantes globales de déplacement à partir de l'hydrocarbure. Les valeurs consignées dans le tableau XIV résultent des moyennes arithmétiques calculées à partir des résultats obtenus dans les différentes séries. La première colonne suivant l'indication du dérivé donne le nombre de spectres à partir desquels ces moyennes ont été calculées. (L'écart à la moyenne étant généralement très faible). La dernière colonne indique les déplacements observés pour le méthyle en C-19 des stéroïdes à jonction de cycles A-B trans. Les valeurs non indiquées pour les méthyles en C-13 et C-14 doivent être considérées comme nulles. Les valeurs négatives correspondent à un "blindage".

Cette étude nous a permis de vérifier que le comportement des dérivés du lanostane, du lanostène-8 et du diméthyl-4,4 cholestane en RMN était identique.

TABLEAU XIV

Dérivé -		4 α	4 β	10 β	13 β	14 β	10 β des stéroïdes
Δ^1	1	3	3	5,5			3(78)
Δ^1 - 1 OAc	1	5	5	8,5			
Δ^1 - 3 β OH	1	-1	8,5	7			
1 β OAc	1	3,5	3,5	8,5			
1 céto	1	5	14	21			22,5(78)
1 céto - 2 α Br	1	7	20,5	25,5			
1 céto - 2 β Br	1	7,5	17	20,5			
1 α OH	1	2,5	0,5	-1			1(78), -3(83) -6(79)
1 α OH - 2 α Br	1	5	5	3,5			
1 α OH - 2 β Br	1	17	8	23,5			
1 β OH	1	-1	-1	1,5			3(78)
1 α OAc - 2 α Br	1	7	7	9,5			
1 α OAc - 2 β Br	1	5	17	27,5			
1 β OAc	1	0	0	7			
Δ^2	1	4,5	2	0			0(78)

(suite 1)

TABLEAU XIV

Dérivé		4 α	4 β	10 β	13 β	14 α	10 β des stéroïdes
Δ^2 - 1 céto	1	14	14	16			
Δ^2 - 1 α OH	1	7	2	-4,5			
Δ^2 - 1 α OAc	1	8,5	3	1,5			
Δ^2 - 1 β OH	1	3	3	3,5			
Δ^2 - 2 OAc	1	10	6,5	5			
Δ^2 - 3 OAc	2	9	9,5	-1			0(83)
Δ^2 - 5 α OH	1	6	9	12,5			
2 céto	2	10	1,5	1			-1,5(78)
2 céto - 3 α Br	2	16,5	10	-1			
2 céto - 3 β Br	2	20	1	0	-1	4	
2 céto - 3 α Br - 3 β Br	1	33	9,5	-0,5			
2 céto - 3 β OAc	2	14	1	1			
2 α OH	2	2	3	3			-0,5(79)
2 α OH - 3 α Br	1	16	14	5			
2 α OH - 3 β Br	1	15	9	5,5			
2 β OH	2	1,5	10	15			15(78)+11(79)
2 β OH - 3 α Br	2	14	12	12			
2 β OH - 3 β Br	1	11	15,5	12			
2 β OH - 1 β Br - 3 α Br	1	17	17	27,5			
2 β OH - 1 α Br - 3 β Br	1	17	15,5	27,5			
2 α OAc	2	4	4	6			
2 α OAc - 3 α Br	1	25	20	8,5			
2 α OAc - 3 β Br	1	11,5	16,5	10			
2 α OAc - 3 β OAc	1	10,5	4	2,5			

(suite 2)

TABLEAU XIV

Dérivé		4 α	4 β	10 β	13 β	14 α	10 β des stéroïdes
2 β OA _c	2	2	9	12,5			9(78)
2 β OA _c - 3 α Br	2	18	13	12			
2 β OA _c - 3 α Br	2	14	19	12			
2 β OA _c - 3 α OA _c	1	2	13	11,5			
2 β OA _c - 1 α Br - 3 β Br	1	17	17	21,5			
3 céto	4	10,5	10,5	8,5			14,5(78) 13(83)+14(79)
3 céto - 2 α Br	3	15	18,5	18,5			
3 céto - 2 β Br	2	17	18	-1			
3 céto - 2 α OA _c	1	13,5	15,5	23			
3 céto - Δ^1 -2 OH	2	15	20,5	17			
3 céto - Δ^1 -2 OA _c	1	14	18,5	19			
3 céto - 11 β OA _c	1	14	14	20			
3 céto - 7,11 di-céto	1	14,5	14,5	32	-3,5	24,5	
3 α OH	2	4	0,5	0			0(78), -1(83) -2,5(79), 2(81)
3 α OH - 2 α Br	1	5,5	5,5	9,5			
3 α OH - 2 β Br	1	14	5	12,5			
3 β OH	4	-4,5	6	0			2(78), 1(83) +2(79), 3(81)
3 β OH - 2 α Br	2	-2	11	4			
3 β OH - 2 β Br	1	9	23	10,5			
3 β OH - 2 α OA _c	1	-0,5	10	7			
3 β OH - Δ^7	1	3,5	9,5	4,5	-7,5	6	
3 β OH - 11 α OH	1	-1,5	8,5	5	-1,5	3,5	
3 β OH - 11 céto	1	-2	8	9	-3,5	16	

(suite 3)

TABLEAU XIV

Dérivé		4 α	4 β	10 β	13 β	14 α	10 β des stéroïdes
3 β OH - 7,11 dicéto	1	0	7,5	21	-4,5	23,5	
3 β OH - Octanor - 17 β OH	1	-2	5	3	3,5	-1	
3 β OH - Octanor - 17 β OAc	1	-2	4,5	3	6	2,5	
3 β OH - Octanor - 17 β acétyle	1	-2	3,5	3	-5,5	4	
3 β OH - Octanor - 17 céto	1	-1,5	5	3	11,5	-0,5	
3 α OAc	2	5	-0,5	1			1,5(78), 0,5(83) 1 (79), 1,5(81)
3 α OAc - 2 α Br	1	2,5	7,5	9			
3 β OAc	6	-0,5	0,5	0,5			3(78) 2,5 (83) + 5 (79)
3 β OAc - 2 α Br	2	1	2	5			
3 β OAc - 2 β Br	1	6	23	12,5			
3 β OAc - Δ^7	1	3	8	3	-7,5	7	
3 β OAc - 7 céto	1	1	1,5	14	-1	+5	
3 β OAc - 7,11 dicéto	2	1	6	22,5	2	20	
3 β OAc - Octanor 17 β acétyle	1	2	2	0	-5,5	4	
5 α OH	1	4,5	12	10,5			3,5(78), 11,5 (83), +10 (79)
3 céto Anor	1	10	3	8,5			
2 α Br - 3 β Br	1	6	18	8			
2 β Br - 3 α Br	1	14	32	21,5			

CHAPITRE IV - 3

ETUDE DES DERIVES DU DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5.

La déformation du cycle A dans les dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5 est plus prononcée que dans les séries précédemment étudiées du fait de l'introduction d'un carbone trigonal en position 5. L'attribution des signaux doit donc s'effectuer au sein même de la série. Il reste néanmoins évident que l'ordre de grandeur des résultats déjà établis est une indication dont nous ne saurions nous dispenser.

L'attribution des signaux dus aux méthyles de l'hydrocarbure est résolue en comparant le spectre 140 (tableau XVI) à celui du diméthyl-4,4 cholestane (spectre 71, tableau XV). Le déplacement des méthyles en C-10 et C-4 β doit être identique du fait de l'introduction d'une double liaison en C-5 ; C-6. La position de cette double liaison est équivalente par rapport aux deux méthyles. On constate effectivement un déplacement de 13hz dans les 2 cas. D'autre part un examen de modèles montre que le méthyle en C-4 α se situe sensiblement dans le plan de la double liaison ; on attend donc un déplacement élevé vers les champs faibles. On mesure 16,5Hz. Ces arguments justifient notre attribution.

Certaines conclusions pourraient paraître douteuses puisque le nombre de termes de comparaison est limité (nous disposons de 25 spectres seulement). Ayant pleinement conscience de ce fait, nous avons envisagé toutes les attributions possibles relatives aux cas douteux. Nous avons éliminé alors toutes les combinaisons conduisant à des résultats absurdes ou inexplicables. Certaines attributions n'ont néanmoins pas pu être déterminées. Elles figurent sous accolade dans le tableau XV. Ce tableau donne les valeurs des déplacements chimiques, des constantes globales et des constantes globales obtenues dans les séries précédemment étudiées. Certes, l'accord n'est pas parfait et les différences sont parfois élevées mais les ordres de grandeur sont respectés. Certains points méritent cependant d'être commentés.

TABLEAU XV

N°	substituants TABLEAU XV	Déplacements chimiques -			Constantes de déplacement			Cstes de dépt ds 3 autres séries			Origine de la différence
		4 α	4 β	10 β	4 α	4 β	10 β	4 α	4 β	10 β	
140	Aucun	66,5	63	64,5							
141	Δ^2	67	61	64				4,5	2	0	
142	2 céto	70,5	65	65,5	4	2	1	10	1,5	1	
143	2 céto - 3 α Br	78	78	68	11,5	15	3,5	16,5	10	-1	
144	2 céto - 3 β Br	86	68,5	68,5	19,5	5,5	4	20	1	0	
145	2 α OH	70	67	67	3,5	4	2,5	2	3	3	
146	2 α OH - 3 α Br	82	77,5	68,5	15,5	14,5	4	16	14	5	
147	2 β OH	63,5	71	71	-3	8	13,5	1,5	10	15	
148	2 β OH - 3 α Br	75	68	68	8,5	5	3,5	14	12	12	
149	2 β OH - 3 β Br	79	75	68	12,5	12	3,5	-	-	-	
150	2 α OAc	71,5	66	69,5	5	3	5	4	4	6	
151	2 β OAc	65	70	70	1,5	7	5,5	2	9	12,5	
152	2 β OAc - 3 α Br	79	72	68	12,5	9	3,5	18	13	12	
153	3 céto	70	70	51,5	3,5	7	13,5	10,5	10,5	8,5	conformation
154	3 céto - 2 α Br	86	74	53	19,5	14	11,5	15	18,5	18,5	conformation
155	3 céto - 2 β Br	76,5	74	61	10	11	-3,5	17	18	-1	Liaison OH- π
156	3 céto - 2 α OAc	80,5	76	84	13,5	13	19,5	13,5	15,5	23	
157	3 α OH	68	68	65	1,5	5	0,5	4	0,5	0	
158	3 α OH - 2 β Br	76,5	60,5	75	13,5	-2,5	10,5	14	5	12,5	
159	3 β OH	62,5	67,5	64	-4	4,5	-0,5	4,5	6	0	

(suite 1)

TABLEAU XV

N°	Substituants	Déplacements chimiques -			Constantes de déplacement			Cstes de déplt des 3 autres séries			Origine de la différ.
		4 α	4 β	10 β	4 α	4 β	10 β	4 α	4 β	10 β	
160	3 β OH-2 α Br	65,5	73	68,5	-1	10	4	-2	11	4	
161	3 β OH - 2 β Br	68	74,5	79	1,5	11,5	14,5	9	23	10,5	
162	3 β OH - 2 α OAc	68	71	71	-1,5	8	6,5	-0,5	10	7	
163	3 α OAc	65	61	65	-1,5	-2	1,5	5	-0,5	1	
164	3 α OAc - 2 β Br	63,5	57,5	72				2,5	7,5	9	
165	3 β OAc	66	61	66	-0,5	-2	1,5	-0,5	0,5	0,5	

DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3 (spectre 153)

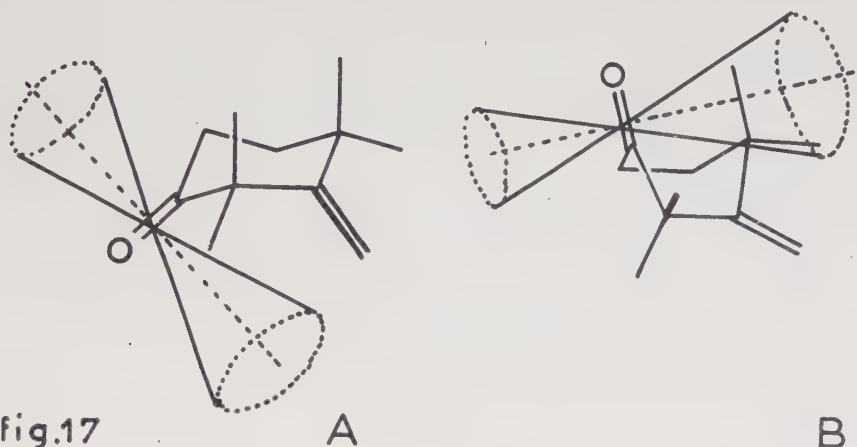
GORODETSKY et MAZUR (70) d'une part, DEWHURST, HOLKER, LABLACHE-COMBIER, LEEMING, LEVISALLES et PETE (37) d'autre part, ont montré que cette cétone devait exister en équilibre conformationnel à température ordinaire.

L'existence de la conformation bateau est mise en évidence par la valeur de la constante de déplacement du méthyle en C-10. Le signal doit adopter une position comprise entre celle correspondant à la forme chaise (fig. 17A) et celle correspondant à la forme bateau (fig. 17B). Un calcul analogue à celui effectué par ELIEL à l'aide des constantes de couplage (16) permettrait de définir les proportions à l'équilibre. Ceci nécessite évidemment la connaissance des constantes de déplacement pour les formes chaise et bateau. Si Sb, Sc, Sm, représentent respectivement les positions des signaux correspondant aux formes bateau, chaise et au mélange on peut écrire :

$$\frac{S_b - S_m}{S_b - S_c} = x_c \text{ et } \frac{S_c - S_m}{S_b - S_c} = x_b$$

où x_c et x_b représentent les fractions molaires des formes à l'équilibre.

La constante de déplacement dans le cas d'une forme chaise est connue ; par contre celle correspondant à une forme bateau est encore indéterminée. Nous ne pouvons donc pas appliquer notre calcul dans l'état actuel de notre travail. L'étude des spectres pris à différentes températures (37) a montré que le déplacement du méthyle en C-10 se produisait vers les champs les plus élevés quand on opérait à + 100°C à - 40°C. Ceci prouve que la forme bateau est plus stable à basse température (37).



BROMO-2 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3 (Spectre 154)

La conformation du cycle A de la bromo-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 (spectre 154) est une forme bateau. Ceci a déjà été démontré par des voies plus classiques (35,36). L'examen des spectres effectué de -60°C à + 60°C montre que le signal du méthyle en C-4 α ne se déplace que de 2Hz vers les champs plus élevés. Si, comme dans le cas de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3, cette constatation est interprétable elle signifie également que la conformation est encore "plus bateau" à basse température. Notons que l'observation du signal de méthyle en C-10 est perturbée par la présence du signal de méthyle en C₂₅. A basse température ces signaux ne sont pas séparés (viscosité élevée de la solution).

DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-3 α

L'existence d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et la double liaison rend cet hydroxyle "plus axial" qu'en série saturée et ceci

d'autant plus que l'interaction avec l'hydrogène en C-5 de la série saturée n'existe plus. Ceci peut justifier les différences remarquées.

La remarque finale qui s'impose est que les constantes de déplacement en série diméthyl-4,4 cholestène-5 ique sont établies à partir d'un seul dérivé alors que celles correspondant aux autres séries résultent généralement d'une moyenne.

CHAPITRE IV - 4

CONCLUSION DE L'ETUDE DES METHYLES

La résonance magnétique nucléaire constitue un outil précieux en analyse conformationnelle. Dans l'état actuel des connaissances cette méthode ne saurait encore être utilisée qu'à des fins de contrôle de conformations admises. Certains phénomènes subtils échappent encore à l'entendement, surtout dans le cas de structures aussi complexes que celles envisagées ici .

Nous voulions montrer que le comportement anormal de la série du diméthyl-4,4 cholestène-5 vis à vis de ses homologues se confirmait en résonance magnétique nucléaire. Nous voyons que le fait d'introduire un carbone trigonal dans le cycle perturbe totalement les propriétés de celui-ci. Cette introduction crée des déformations stériques et des modifications de l'état électronique de la molécule.

La règle d'additivité des effets de substituants ne peut être utilisée que si l'on considère deux cycles de conformations très voisines et la détermination des positions équivalentes n'est correcte que si la géométrie de l'enchaînement des atomes est connue avec précision. Ceci n'est généralement pas le cas pour des molécules complexes.

C O N C L U S I O N
=====

Au cours de cette thèse nous avons pu montrer que les dérivés bromés du lanostène-8 se comportaient de façon analogue à ceux du diméthylcholestane. La seule faible différence enregistrée a été attribuée à des effets à longue distance.

Cette identité de comportement établie, nous avons entrepris une étude similaire des dérivés du diméthyl-4,4 cholestène-5. Nous avons pu mettre en évidence l'influence de la double liaison sur la géométrie du cycle A. Cette influence évidemment prévue s'est manifestée par la présence de conformations et d'équilibres anormaux vis à vis des séries à liaison C-5 ; C-6 saturée.

Il restait à montrer que l'influence de la double liaison était également due à la nature de la liaison C-5 ; C-6 et non plus à sa géométrie. Ceci a été envisagé lors de l'étude des α -acétoxycétones dans les séries du lanostène-8 et du diméthyl-cholestène. Par observation des facteurs influant sur le comportement des acétoxycétones nous avons pu mettre en évidence l'influence de l'homoconjugaison sur la stabilité de certains composés. Les acétoxycétones nous ont permis d'accéder rapidement aux cétones-2 à partir des cétones-3.

Les résultats conformationnels acquis par des voies classiques ont été confirmés par une étude de déplacement de méthyles en résonance magnétique nucléaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Sauf mention contraire, les points de fusion ont été pris au microscope Reichert, les spectres U.V. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre BECKMANN DK-2, les spectres I.R. sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 21 (prisme NaCl), les dichroïsmes circulaires sur un dichrographe ROUSSEL-JOUAN et les spectres R.M.N. sur un spectromètre VARIAN A-60. Les spectres I.R. des alcools et bromhydrines ont été enregistrés sur le spectrophotomètre BECKMANN DK-2 en solution diluée (environ $M/1000$).

La méthode usuelle d'isolement comporte une extraction par solvant organique (éther), des lavages de la phase organique par l'eau, éventuellement par une solution diluée de HCl, par une solution saturée de HCO_3Na , une solution saturée de NaCl, un séchage sur Na_2SO_4 et l'évaporation du solvant sous vide de la trompe d'eau. L'éther de pétrole utilisé a pour point d'ébullition $35 - 65^\circ\text{C}$.

Les microanalyses ont été effectuées aux laboratoires de microanalyse du C.N.R.S. aux Facultés des Sciences de Lyon et de Strasbourg.

La présentation des résultats de dichroïsme circulaire suit en partie les recommandations de DJERASSI et BUNNENBERG (92) et est effectuée de la manière suivante : on donne le point de départ et, dans la mesure du possible, le point d'arrivée de la courbe ainsi que tous ses points notables en indiquant la valeur de $\Delta\epsilon$ suivie, entre parenthèses, de la valeur de la longueur d'onde correspondante en $m\mu$.

Les pouvoirs rotatoires sont pris dans le chloroforme.

Pour ces deux dernières mesures optiques la concentration est exprimée en grammes par 100 ml.

Les spectres de R.M.N. ont été pris en solution dans CHCl_3 ou CCl_4 ou dans le mélange des deux. Le tétraméthyl-silane a été pris comme référence interne.

PARTIE I

CHAPITRE I - I

DERIVES DE LA LANOSTENE-8 ONE-3

A - BROMO-2 β LANOSTENE-8 ONE-3 4 ET BROMO-2 α LANOSTENE-8-ONE-3 3

1) A une solution de lanostène 2 (1 g) dans l'acide acétique (50 ml) contenant quelques gouttes de HBr, on ajoute une solution de brome (385 mg) dans l'acide acétique (25 ml). Après la décoloration qui est immédiate, on ajoute de l'acide acétique (100 ml) et laisse reposer 24h à l'abri de la lumière. Il cristallise de belles paillettes, $F = 160^{\circ}\text{C}$, que l'on filtre et redissout dans l'acide acétique (50 ml). Après repos de 48h, on filtre les cristaux de bromo-2 β lanostène-8 one-3 4 (100 mg) que l'on recristallise dans l'acétone.

$F = 170^{\circ}$; $[\alpha]_D = +159^{\circ}$ ($c = 0,30$).

Bande infrarouge à 1740 cm^{-1} (dans CCl_4).

λ_{max} (dioxanne) 282 ($\epsilon = 43$), 288 ($\epsilon = 41$), 297 ($\epsilon = 35$) et 305 m μ ($\epsilon = 15$). Littérature (5) : $F = 167-168^{\circ}$; $[\alpha]_D = +170^{\circ}$, $\lambda_{\text{max}} = 282\text{ m}$ ($\epsilon = 29$).

Dichroïsme circulaire :

Dans l'acide acétique ($c = 0,19$) : 0 (330); + 2,44 (298) (épaule); + 3,02 (289), maximum ($\theta = 36$); + 0,6 (255), fin de courbe ; après addition d'une goutte de HBr concentré, à l'équilibre : 0 (340); + 0,36 (297), maximum ; 0 (260), fin de courbe.

Les eaux-mères de la cristallisation de la bromocétone 4 sont rassemblées et diluées par de l'eau. Le précipité est filtré et repris par l'éther. Après traitement usuel, on recristallise plusieurs fois à froid dans le mélange éther-éthanol, et on obtient ainsi la bromo-2 α lanostène-8 one-3 3 (600mg) $F = 139^{\circ}$. En mélange avec un échantillon préparé en 2), on observe également $F = 139^{\circ}$.

2) A une solution d'acétoxy-3 lanostadiène-2,8 5 (1 g) et de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (0,2 g) dans l'acide acétique (100ml), on ajoute une solution de brome (355 mg) dans l'acide acétique (25 ml). Après 3 h, on verse sur la glace, on filtre le précipité et on le reprend par l'éther. Après traitement usuel on obtient un produit visqueux, dont on prend le dichroïsme circulaire.

Dans le dioxanne ($c = 0,38$) : 0 (355) ; + 0,23 (320-306), maximum aplati ($r = 30$) ; 0 (300) ; — 0,20 (280) minimum ($r/2 = 12$) ; — 0,07 fin de courbe.

On cristallise à froid dans le mélange éther-éthanol et on obtient la bromo-2 α lanostène-8 one-3 3 (900 mg), $F = 139^\circ$; $[\alpha]_D = +16^\circ$ ($c = 0,92$).

Bandes infrarouges à 1720 cm^{-1} (CCl_4). λ_{max} (dioxanne) : 290 m μ ($\epsilon = 50$). Littérature (5) $F = 138-139^\circ$; $[\alpha]_D = +19^\circ$; $\lambda_{\text{max}} = 291\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 54$).

Dichroïsme circulaire :

Dans la dioxanne ($c = 0,49$) : 0 (360) ; + 0,23 (316) maximum ($r = 23$) ; + 0,17 (306) épaule ; 0 (300) ; — 0,32 (275-282) minimum ($r/2 = 18$) ; — 0,22 (260) fin de courbe.

Dans l'acide acétique ($c = 0,044$) : 0 (345) + 0,16 (316) maximum ($r = 20$) ; 0 (302) ; — 0,49 (272-282) minimum ($r/2 = 14$) ; — 0,31 (258) fin de courbe. Après addition d'une goutte de HBr concentré ($c = 0,170$) : 0 (340) ; + 0,37 (297) ; + 0,14 (265) fin de courbe.

3) A une solution de bromo-2 α lanostène-8 ol-3 β 6 (200mg ; vide infra) et de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (100mg) dans l'acide acétique (25 ml) on ajoute une solution de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$, $2\text{H}_2\text{O}$ (400mg) dans l'acide acétique (25ml). Après 1h1/2 d'agitation, on dilue avec de l'eau et opère comme précédemment.

On obtient la bromocétone 3 (155mg) que l'on recristallise à froid dans le mélange éther-éthanol, $F = 139^\circ\text{C}$. En mélangeant avec un échantillon préparé en 2) on observe également $F = 139^\circ$.

B - BROMO-2 α LANOSTENE-8 OL-3 β 6

A une solution de bromo-2 α lanostène-8 one-3 3 (2g) et de B_2O_3 (5g) dans l'éthanol (150ml), on ajoute une solution de BH_4Na (5g) dans l'éthanol (100ml). Après 3h d'agitation on isole de la manière habituelle, on obtient ainsi le bromo-2 α lanostène-8 ol-3 β 6 (1,8g) que l'on recristallise dans l'éthanol.

$F = 139^\circ$ $[\alpha]_D = +24^\circ$ ($c = 0,56$)

Littérature (5) $F = 136-137^\circ$; $[\alpha]_D = +26^\circ$.

C - EPOXY-2 : 3 β LANOSTENE-8 7

A une solution de la bromhydrine 6 précédente (1,8g) dans un mélange éthanol-benzène 2-1 (200ml) on ajoute une solution de potasse à 10% dans l'éthanol (200ml) et agite pendant 12h à froid. Après addition d'acide chlorhydrique à 10% on extrait à l'éther et isole comme d'habitude. On obtient ainsi

l'époxy-2 : 3 β lanostène-8 7 (1,45g) que l'on recristallise dans l'éthanol.
 $F = 138-139^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +113^\circ$ ($c = 1,41$). Bande infrarouge à 840 cm^{-1} .
 Littérature (5) : $F = 136-137^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = +112^\circ$. Bande infrarouge à 839 cm^{-1} .

CHAPITRE I - 2

DERIVES DE LA LANOSTENE-8 ONE-2

A - LANOSTENE-8 OL-2 β 9a

Une solution de l'époxyde 7 précédent (1g) et AlH_4Li (500mg) dans l'éther anhydre (100ml) est chauffée à reflux pendant 3h. Après destruction de l'excès de AlH_4Li , on isole comme d'habitude ; on chromatographie le produit brut de la réaction sur gel de silice (50g) en éluant avec le mélange cyclohexane-benzène 1/1.

On obtient d'abord le lanostène-8 ol-2 β 9a (200mg), qui recristallise du mélange éther-éthanol en belles aiguilles.

$F = 93^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$ ($c = 0,98$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}$: Calc. % : C 84,04 H 12,22
 Tr. : 83,79 12,14.

Acétate 9b : On le prépare en traitant l'alcool 9a par l'anhydride acétique dans la pyridine. Cet acétate est très difficile à recristalliser ; de l'éthanol il se sépare sous forme de gel et donne une mauvaise analyse :

$F = 143-144^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$ ($c = 0,40$).

Analyse $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_2$: Calc. % : C 81,64 H 11,56
 Tr. : 80,39 11,46.

Le même mélange cyclohexane-benzène élue ensuite un mélange de lanostène-8 ol-2 β 9a et de lanostène-8 ol-3 β 8a (100mg), et enfin le lanostène-8 ol-3 β 8a pur, $F = 145^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique). Si le mélange brut de réduction de l'époxyde 7 (1g) est oxydé par $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$, $2\text{H}_2\text{O}$ (1,5g) dans l'acide acétique (200ml), on obtient après traitement habituel, un produit visqueux (0,9g), que l'on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-benzène (9/1) élue la lanostène-8 one-3 2

(675mg) $F = 119-120^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique (10), $[\alpha]_D = +68^\circ$, bande infrarouge à 1710 cm^{-1} . Le mélange éther de pétrole - benzène (3/1) élue la lanostène-8 one-2 10 (205mg) $F = 106-107^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique) (vide infra) $[\alpha]_D = +88^\circ$.

B - LANOSTENE-8 ONE-2 10

A une solution de lanostène-8 ol-2 β 9a (100mg) dans l'acide acétique (20ml) on ajoute une solution de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (200mg) dans l'acide acétique (20ml). Après repos de 1h1/2 on isole de la façon habituelle et on obtient la lanostène-8 one-2 10 (85mg) que l'on recristallise dans l'acétone. $F = 106-107^\circ$; $[\alpha]_D = +88^\circ$ (c = 0,35).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$: Calc. % : C 84,41 H 11,81
Tr. : 84,61 11,60.

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne (c = 0,21) : 0 (330) ; + 0,76 (316) épaule ; + 1,45 (305) maximum ($\Gamma/2 = 20$) ; + 1,42 (302) ; + 1,54 (297) maximum ($\Gamma/2 = 20$) ; + 0,32 (265) fin de courbe.

C - LANOSTENE-8 OL -2 α 11a

1) Une solution de lanostène-8 one-2 10 (200mg) dans l'éthanol bouillant (50ml) est traitée par le sodium (5g). A la fin de la réaction, on étend avec HCl dilué et isole de façon usuelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther (9/1) élue d'abord le lanostène-8 ol-2 β 9a (30mg), $F = 91-93^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique) puis le lanostène-8 ol-2 α 11a (150mg) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 104-106^\circ$; $[\alpha]_D = +50^\circ$ (c = 0,26).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}$: Calc. % : C 84,04 H 12,22
Tr. : 84,35 12,16.

Acétate 11b : On le prépare en traitant l'alcool 11a par l'anhydride acétique dans la pyridine. Cet acétate est très difficile à recristalliser et, dans un mélange éther-méthanol, il se sépare sous forme de gel et donne une mauvaise analyse.

$F = 100^\circ$; $[\alpha]_D = +27^\circ$ (c = 0,94).

Analyse $C_{32}H_{54}O_2$: Calc. % : C 81,64 H 11,56
Tr. : 81,06 11,39

2) A une solution de lanostène-8 one-2 10 (200mg) dans l'éthanol (50ml) on ajoute une solution de BH_4Na (100mg) dans l'éthanol (50 ml) et agite pendant 5h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther (9/1) élue successivement le lanostène-8 ol-2 β 9a (170mg), $F = 92^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique) ; puis le lanostène-8 ol-2 α 11a (20mg). $F = 104-106^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique).

D - BROMO-3 α LANOSTENE-8 OL-2 β 12a

On agite vigoureusement pendant 15 mn, une solution d'époxy-2: 3 β lanostène-8 7 (1g) dans $CHCl_3$ (25ml) avec HBr concentré (48% ; 20ml) puis on isole de la façon habituelle et chromatographie sur gel de silice (50g). Le mélange éther de pétrole-éther (97/3) élue le bromo-2 α lanostène-8 ol-3 β 6a (750mg) $F = 139^\circ$; $[\alpha]_D = +24^\circ$

Le mélange éther de pétrole-éther (9/1) élue le bromo-3 α lanostène-8 ol-2 β 12a (200mg) que l'on recristallise à froid dans l'acétone.

$F = 77-79^\circ$ et $103-104^\circ$; $[\alpha]_D = +114^\circ$ ($c = 0,23$).

Analyse $C_{30}H_{51}OBr$: Calc. % : C 71,02 H 10,13
Tr. : 70,80 10,43.

Acétate 12b : On le prépare en traitant l'alcool 12a par l'anhydride acétique dans la pyridine et en recristallisant dans le mélange éther-éthanol.

$F = 93^\circ$; $[\alpha]_D = +90^\circ$ ($c = 0,15$).

Analyse $C_{32}H_{53}O_2Br$: Calc. % : C 69,95 H 9,72
Tr. : 69,80 9,79.

Une solution de l'alcool 12a (100mg) dans l'acétate d'éthyle (20ml) est agitée pendant 24h avec de l'hydrogène en présence de palladium sur charbon (5%, 100mg) sous 100 atmosphères et à 70%. Après filtration du catalyseur et isolement habituel, on chromatographie sur alumine. Le mélange éther de pétrole éther 9/1 élue le lanostène-8 ol-2 β 9a (65 mg) $F = 91-93^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique).

E - BROMO-3 α LANOSTENE-8 ONE-2 13

A une solution de la bromhydrine précédente 12a (300mg) dans l'acide acétique (10ml) on ajoute une solution de $Cr_2O_7Na_2 \cdot 2H_2O$ (300mg) et de CH_3CO_2Na (400mg) dans l'acide acétique (25ml) et agite pendant 2h1/2. Après

isolement habituel et recristallisation dans l'acétone, puis l'éthanol, on obtient la bromo-3 α lanostène-8 one-2 13 (220mg)

F = 140-141° ; $[\alpha]_D^{25} = + 146^\circ$ (c = 0,51).

Analyse C₃₀H₄₉OBr : Calc. % : C 71,27 H 9,77
Tr. : 70,90 9,77.

Dichroïsme circulaire :

Dans le dioxane (c = 0,08 : 0 (350) ; + 7,39 (319) maximum ($\lambda = 42$) ; 0 (265).

Dans l'acide acétique (c = 0,24) : 0 (380) ; + 7,22 (311) maximum ($\lambda = 40$) ; 0 (270) ; — 0,59 (255) fin de courbe ; après addition d'une goutte d'HBr concentré, à l'équilibre 0 (360) ; + 3,20 (306) ; 0 (265).

Une solution de la bromocétone 13 (200mg) dans l'acide acétique (20 ml) est agitée avec du zinc pendant 24h à froid. Après traitement habituel, on obtient le lanostène-8 one-2 10 (170mg) que l'on recristallise dans l'acétone : F = 106-107° (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique).

F - BROMO-3 β LANOSTENE-8 ONE-2 14

A une solution de la bromocétone précédente 13 (200mg) dans l'acide acétique (20ml), on ajoute deux gouttes de HBr concentré (48%) et laisse reposer 4h à l'abri de la lumière. Il cristallise de longues aiguilles (50mg) F = 163-165°. Après traitement habituel, on chromatographie sur gel de silice (10g). Le mélange éther de pétrole-éther (49/1) élue dans la bromo-3 α lanostène-2 13 (100mg), F = 140°. Le mélange éther de pétrole-éther (24/1) élue la bromo-3 β lanostène-8 one-2 14 (60mg),

F = 164-166°, que l'on recristallise dans l'acétone.

F = 166-167° ; $[\alpha]_D^{25} = + 68^\circ$ (c = 0,85).

Analyse C₃₀H₄₉OBr : Calc. % : C 71,27 H 9,77
Tr. : 71,09 9,62.

Dichroïsme circulaire :

Dans le dioxane (c = 0,56) : 0 (340) ; + 0,64 (313) épaule ; + 1,05 (304) maximum ($\lambda/2 = 12$) ; + 1,00 (300) minimum ; + 1,03 (295) maximum ($\lambda/2 = 15$) ; + 0,06 (263) fin de courbe.

Dans l'acide acétique (c = 0,047) : 0 (325) ; + 1,37 (302) épaule ; + 1,94 (293) maximum ($\lambda = 32$) ; + 1,63 (285) épaule : 0 (260) après addition d'une goutte de HBr concentré ; à l'équilibre 0 (350) ; + 3,60 (304) ; 0 (265).

Une solution de la bromocétone 14 (200mg) dans l'acide acétique (20ml) est agitée avec du zinc pendant 24h à froid. Après traitement usuel, on obtient le lanostène-8 one-2 10 (160mg) que l'on recristallise dans l'acétone.

F = 106-107° (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique)

G - BROMO-3 β LANOSTENE-8 OL-2 β 15a

A une solution de la bromo-3 β lanostène-8 one-2 14 (200mg) et de BO_3H_3 (1 g) dans l'éthanol (50 ml) on ajoute une solution de BH_4Na (1g) dans l'éthanol (50ml). Après 3h d'agitation on isole de la façon habituelle. On obtient ainsi le bromo-3 β lanostène-8 ol-2 β 15a (180mg) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 112°C ; $[\alpha]_D = + 77^\circ$ (c = 0,98).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{OBr}$: Calc. % : C 71,02 H 10,13
Tr. : 71,00 9,96.

Acétate 15b : On le prépare en traitant l'alcool 15a par le chlorure d'acétyle dans la diméthylaniline pendant 3 j. à froid et en recristallisant dans le mélange éther-méthanol.

F = 128-130° ; $[\alpha]_D = + 113^\circ$ (c = 0,25).

Analyse $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{Br}$: Calc. % : C 69,95 H 9,72
Tr. : 70,21 9,80.

A une solution de l'alcool 15a (50mg) et de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (50 mg) dans l'acide acétique on ajoute une solution de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$, $2\text{H}_2\text{O}$ (100mg) dans l'acide acétique (10ml). Après 1h1/2 d'agitation on isole de la façon habituelle et recristallise dans le mélange éther-éthanol. On obtient la bromo-3 α lanostène-8 one-2 14 F = 166-167°C (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique).

Une solution de l'alcool précédent 15a dans KOH éthanolique (5%, 20ml) est abandonnée pendant 3h à froid. Après traitement habituel, on obtient la lanostène-8 one-2 F = 106-107°C (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique).

PARTIE II

CHAPITRE II - 1

DERIVES DE LA DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3

A - DIMETHYL-4,4 CHOLESTADIENE-2,5 21

On chauffe à reflux pendant 3h en présence de poudre de zinc (25g) une solution de bromhydrine 19a (12g) dans l'acide acétique (500ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut sur gel de silice.

L'éther de pétrole pur élue le diméthyl-4,4 cholestadiène-2,5 21 (7,1g).

$$F = 92-93^{\circ}, \quad [\alpha]_D = -40^{\circ} (c = 0,72)$$

U.V. (Cyclohexane) : max 197 m μ ($\epsilon = 12000$).

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{48}$	Calc. % :	C 87,80	H 12,20
		Tr.	: 88,06	12,31

Le mélange éther de pétrole - éther 85/15 élue le diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 β 32a (2,2g), identifié par son point de fusion ($F = 150^{\circ}$), son point de fusion de mélange ($F = 149-150^{\circ}$) et son spectre I.R.

B - EPOXY-5 : 6 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-2 22

A une solution du diène précédent 21 (13,5g) dans le benzène (500ml), on ajoute une solution d'acide p. nitroperbenzoïque (8g) dans le benzène (200ml). Après 2h d'agitation, on filtre l'acide p.nitro-benzoïque et isole de la façon habituelle. Le produit brut est chromatographié sur alumine (400g). L'éther pétrole élue le diène 21 qui n'a pas réagi (3,1g). Le mélange éther de pétrole 95/5 élue l'époxy-5 : 6 α diméthyl-4,4 cholestène-2 22, (9,8g) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$$F = 114-115^{\circ}; \quad [\alpha]_D = -14^{\circ} (c = 0,70)$$

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{48}O$	Calc. % :	C 84,40	H 11,72
		Tr.	: 84,70	11,86

C - DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-2 OL-5 α 23

On chauffe à reflux pendant 6 jours une solution de l'époxyde précédent 22 (9,8g) et de AlH_4Li (3g). Après destruction de l'excès d'hydrure et

isolement de la façon habituelle, on obtient le diméthyl-4,4 cholestène-2 ol-5 α , 23 (9,5g) que l'on recristallise du mélange éther-méthanol.

$$F = 118^{\circ} ; \quad [\alpha]_D = 51^{\circ} (c = 0,33)$$

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{50}O$	Calc. % : C	83,99	H	12,15
		Tr.	: 84,20		12,06

Cet alcool ne réagit pas avec le mélange anhydride acétique - pyridine.

Une solution de cet alcool 23 (100mg) dans la pyridine (5ml), traitée à 0° par $SOCl_2$ (1ml), donne le diméthyl-4,4 cholestadiène-2,5 (70mg) identifié par son point de fusion ($F = 93^{\circ}$), son point de fusion de mélange ($F = 92-93^{\circ}$) et son spectre U.V.

D - DIMETHYL-4,4 CHOLESTANOL-5 α 24

On agite pendant 15 mn à pression ordinaire une solution de l'alcool précédent 23 (350mg) dans l'acétate d'éthyle (50ml) avec de l'hydrogène, en présence de Pd/C à 10% (50mg). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on obtient le diméthyl-4,4 cholestanol-5 α 24 (350mg), que l'on recristallise dans le mélange éther-éthanol.

$$F = 98^{\circ}C ; \quad [\alpha]_D = +21^{\circ} (c = 0,30)$$

Bande infrarouge (dans CCl_4) à 3.636 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{52}O$	Calc. % : C	83,58	H	12,58
		Tr.	: 83,52		12,67

Une solution de l'alcool 24 (100mg) dans la pyridine (5ml), traitée à 0° par $SOCl_2$ (1ml), donne le diméthyl-4,4 cholestène-5 25 (80mg) identifié par son point de fusion ($F = 72^{\circ}$) et son spectre de R.M.N., $\alpha_D = -70^{\circ}$

E - EPOXY-2 : 3 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTANOL-5 α 26

A une solution de diméthyl-4,4 cholestène-2 ol-5 α 23 (8g) dans le benzène (400ml), on ajoute une solution d'acide p.nitro-perbenzoïque (6g) dans le benzène (200ml) et laisse reposer le tout pendant 3h. Après filtration de l'acide p.nitrobenzoïque, on chromatographie le filtrat sur gel de silice (300g). Le benzène élue l'époxy-2 : 3 α diméthyl-4,4 cholestanol-5 α 26 (7,9g); que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol (7,6g).

$$F = 106^{\circ}C ; \quad [\alpha]_D = +7^{\circ} (c = 0,27)$$

I.R. (dans $CHCl_3$) : 823 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{50}O_2$	Calc % : C	80,87	H	11,70
		Tr.	: 80,94		11,59

F - EPOXY-2 : 3 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 27

On traite par SOCl_2 (1,5ml) pendant 40mn. à 0°C, une solution de l'alcool précédent 26 (1g) dans la pyridine anhydre (50ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther (95-5) élue l'époxy-2 : 3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 27 (915mg), que l'on recristallise dans le mélange éther-éthanol.

F = 85°C ; $[\alpha]_D = -72^\circ$ (c = 0,29)

I.R. (CHCl_3) : Bande à 828 cm^{-1}

U.V. (Cyclohexane) : max : 197 m μ (ϵ = 8600)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$	Calc. % :	C	84,40	H	11,72
		Tr.	:	84,22		11,61

Une solution de cet époxyde 27 (300mg) et de AlH_4Li (200mg) dans l'éther anhydre (30ml) est chauffée à reflux pendant 2h. A côté d'une faible quantité d'un produit non caractérisé, on obtient le diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 α 28a, que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol, et que l'on identifie par son point de fusion (F = 145°C), son point de fusion mélange (F = 145°C) ; sa rotation spécifique ; $[\alpha]_D = -92^\circ$ (c = 0,84) et son spectre infrarouge.

(Littérature (41)) : F = 145°C ; $[\alpha]_D = -93^\circ$.

G - BROMO-2 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-3 α 29a

A une solution de l'époxyde précédent 27 (1,2g) dans le chloroforme (30ml), on ajoute HBr concentré (48% , 30ml) et agite vigoureusement pendant 30 mn. Après isolement habituel et recristallisation dans le mélange éther-méthanol, on obtient le bromo-2 β diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 β 29a (1,18g)

F = 94° ; $[\alpha]_D = +7,5^\circ$ (c = 0,27)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{OBr}$	Calc. % :	C	70,58	H	10,01
		Tr.	:	70,27		9,84

Acétate, 29b. On le prépare par acétylation pyridinique de 29a, et on le recristallise dans le mélange éther-méthanol.

F = 136-138° ; $[\alpha]_D = +3^\circ$ (c = 0,9).

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{Br}$	Calc. % :	C	69,55	H	9,60
		Tr.	:	69,81		9,58

La bromhydrine 29a (50mg) abandonnée pendant 12h. avec une solution de KOH dans l'éthanol (5% , 10ml), donne, après traitement habituel

et filtration sur gel de silice, l'époxyde 27, identifié par son point de fusion de mélange ($F = 85^\circ$) et son spectre I.R.

H - BROMO-2 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3 30

A une solution de la bromhydrine précédente, 29a, (500mg) dans l'acide acétique (100ml), on ajoute une solution de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (500mg) et d'acétate de sodium (300mg) dans l'acide acétique (30 ml) à 250°C .

On laisse revenir à température ordinaire et laisse reposer 30mn. Après traitement de façon habituelle, on recristallise du mélange éther-acétonitrile, et obtient ainsi la bromo-2 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 30 (320mg).

$F = 92-94^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c = 0,42$)

Après 2 mois le point de fusion s'est élevé à $F = 98-103^\circ$ et après 3 mois à $F = 105-109^\circ$. Le produit n'est alors plus homogène en chromatoplaque.

Dichroïsme circulaire : Dans le dioxanne ($c = 0,29$) : (360) ; -0,08 (324) minimum ; 0 (317) ; +1,12 (306) épaule ; +1,30 (283) maximum ; +0,27 (255) fin de courbe.

Dans l'acide acétique : 0 (360) ; -0,12 (324) minimum ; 0 (316) ; +1,15 (300) épaule +1,41 (289) maximum ; +0,40 (260) fin de courbe. Après addition d'une goutte de HBr concentré, à l'équilibre ($c = 0,11$) : 0 (360) ; +0,76 (304) maximum ; 0 (265).

Analyse	$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{OBr}$	Calc. % : C : 70,87	H 9,60
		Tr. : 70,52	9,74

Une solution de la bromocétone 30 (100mg) dans l'acide acétique (20ml) est chauffée à reflux pendant 5h en présence de poudre de zinc. Après isolement de la manière habituelle et filtration sur gel de silice, on obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (50mg) qui est identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 174^\circ\text{C}$) et son spectre infrarouge.

Une solution de la bromocétone 30 (200mg) dans l'acide acétique (50ml) contenant HBr concentré (2 gouttes) est abandonnée pendant 48h. à l'abri de la lumière. Après isolement de la façon habituelle et recristallisation du mélange éther-éthanol, on obtient la bromo-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 17 (140 mg) identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 138^\circ$) son spectre I.R. et son dichroïsme circulaire.

I - BROMO-2 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-3 β 31

A une solution de la bromocétone précédente 30 (200 mg) dans un mélange de benzène (10ml) et d'éthanol (20ml), on ajoute une solution de

BO_3H_3 (2g) dans l'éthanol (30ml), puis une solution de BH_4Na (500mg) dans l'éthanol. Après 2h de repos, on isole de la façon habituelle et chromatographie le produit brut sur gel de silice (70g). Le mélange éther de pétrole - éther 97/3 élue le bromo-2 β diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 β 31 (120mg), qui est recristallisé dans le mélange éther-acétonitrile.

$F = 110-112^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -17,5$ ($c = 0,4$)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{OBr}$	Calc. % : C	70,58	H	10,01
		Tr.	: 70,44		9,95

Le mélange éther de pétrole-éther 97/3 élue ensuite un mélange (50mg) de la bromhydrine 31 et d'un produit non identifié, qui a le même R_F en chromatoplaque que l'épimère 29a.

Une solution de la bromhydrine 31 (120mg) dans la potasse alcoolique (5% , 20ml) est abandonnée pendant 12h. Après isolement de la façon habituelle et recristallisation dans le mélange éther-éthanol, on obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (80mg), qui est identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 173^\circ\text{C}$) et son spectre I.R.

CHAPITRE II - 2

DERIVES DE LA DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2

A - DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-2 β 33a

A une solution d'époxy-2 : 3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 (1g) dans l'éther anhydre (100ml) on ajoute H_4AlLi (500mg) et on chauffe à reflux pendant 24h. Après destruction de l'excès de H_4AlLi et isolement de la façon habituelle on chromatographie sur gel de silice. Avec le mélange cyclohexane-benzène (1-1) on élue le diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 33a (80mg) qu'on obtient sous forme de gel du mélange éther-éthanol.

$F = 153^\circ C$; $(\alpha)_D = -14^\circ$ ($c = 0,28$), bande infrarouge à 3.623 cm^{-1} .

Acétate 33b : On le prépare en traitant l'alcool précédent par l'anhydride acétique dans la pyridine. On recristallise du mélange acétone-méthanol

$F = 94^\circ C$; $(\alpha)_D = -5,5^\circ$ ($c = 0,4$)

<u>Analyse</u>	$C_{31}H_{52}O_2$	Calc. % :	C	81,53	H	11,48
		Tr.	:	81,51		11,32

On élue ensuite un mélange des alcools 2 β et 3 β (50mg) puis l'alcool-3 β 32a (800 mg) caractérisé par son point de fusion de mélange ($F = 150^\circ C$) et son spectre I.R.

B - DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2 36

On traite le mélange brut de réaction de l'époxy-2 : 3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 20 (1g) avec H_4AlLi par $Cr_2O_7Na_2$, $2H_2O$ (1,5g) dans l'acide acétique (200ml). Après traitement habituel on chromatographie sur gel de silice. Avec le mélange éther de pétrole-benzène (9-1) on élue la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (760mg), $F = 174^\circ C$. Avec le mélange éther de pétrole-benzène (4-1) on élue la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (140mg),

$F = 135-136^\circ C$; $(\alpha)_D = +64^\circ$ ($c = 0,6$), bande infrarouge à 1720 cm^{-1} (CCl_4)

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{48}O$	Calc. % :	C	84,40	H	11,73
		Tr.	:	84,12		11,61

Dichroïsme circulaire :

a) Dans le dioxanne ($c = 0,087$) : 0 (335) ; + 1,30 (320) épaule ; + 2,89 (310) maximum ; + 2,76 (305) ; + 3,39 (299) maximum ;

+ 2,92 (291-294) épaule, 0 (255) fin de courbe.

b) Dans l'acide acétique ($c = 0,085$) : 0 (330) ; + 3,67 (288) maximum ; + 0,20 (250) fin de courbe.

Une solution de la cétone 36 (200mg) dans le benzène (10ml) et l'éthanol (30ml) est traitée par H_4BNa (1g) pendant une heure à froid. Après destruction de l'excès de H_4BNa par HCl dilué (10%) et isolement de la manière habituelle on chromatographie sur gel de silice. Avec le mélange éther de pétrole - éther (90-10) on élue le diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 33a (160mg) ; $F = 153^\circ$ (non déprimé par mélange avec un échantillon authentique) puis un mélange de 33a et de diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 α 38 (30mg)

C - DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-2 α 38a

Une solution de la cétone 36 (200mg) dans l'éthanol bouillant (50ml) est traitée par le sodium finement divisé (5g). En fin de réaction on étend avec HCl dilué et isole de la façon habituelle. Le produit brut est chromatographié sur couche mince (plaque 21 x 24 cm, 30g silice Merck G, cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10)

On obtient le diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 33a (61mg) qui est recueilli sous forme de gel du mélange éther-éthanol et caractérisé par son point de fusion (153°) et son spectre I.R. On obtient également le diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 α 38a (119 mg) qui est recristallisé du mélange éther-éthanol.

$F = 140-142^\circ C$; $(\alpha)_D = -48^\circ$ ($c = 0,61$) ; bande infrarouge (Beckmann IR-9, CCl_4) : 3.625 cm^{-1} .

Analyse	$C_{29}H_{50}O$	Calc. % :	C	83,99	H	12,15
		Tr.	:	83,40		12,14

(L'acétate 38b (12 mg) a été préparé de façon à obtenir son spectre de R.M.N. Nous n'avons pas réussi à recristalliser correctement une si petite quantité)

D - BROMO-3 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-2 β 34a

Une solution d'époxy-2 : 3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 (4,5g) dans $CHCl_3$ (100ml) est agitée violemment avec HBr à 48% (100ml) pendant 30 mn. La phase organique prend une coloration verte intense qui vire au jaune lorsqu'on étend d'eau. Après extraction de la façon habituelle on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther (99-1) élue le bromo-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 β 19a (4,2g) qui est recristallisé dans le mélange éther-éthanol et identifié par son point de fusion de mélange ($F = 119-120^\circ$)

et son spectre I.R. Le mélange éther de pétrole-éther (98-2) élue le bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 34a (600 mg) qui est recristallisé dans le mélange éther-éthanol.

$F = 129^{\circ}\text{C}$; $(\alpha)_D = -8^{\circ}$ ($c = 0,55$) , bande infrarouge à 3584cm^{-1}
(CCl_4)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{OBr}$	Calc. % :	C	70,58	H	10,01
		Tr.	:	70,60		10,02

Acétate 34b : On l'obtient en traitant 34a par l'anhydride acétique dans la pyridine. On recristallise dans le mélange éther-éthanol.

$F = 135-136^{\circ}\text{C}$; $(\alpha)_D = +15^{\circ}$ ($c = 0,67$)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{Br}$	Calc. % :	C	69,55	H	9,60
		Tr.	:	69,35		9,36

Une solution de la bromhydrine 34a dans l'éthanol (20ml) contenant de la potasse (500mg) est abandonnée pendant 3 h à température ordinaire. Après isolement de la façon habituelle et filtration sur gel de silice on obtient l'époxy-2 : 3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 20 qui est identifié par son point de fusion de mélange ($F = 111-112^{\circ}\text{C}$) et son spectre I.R. (845cm^{-1}).

Une solution de la bromhydrine 34a dans l'éthanol (50ml) est agitée pendant 24 h avec de l'hydrogène (60°C , 100 atm.) en présence de palladium sur charbon (5%, 20 mg). Après filtration du catalyseur et évaporation on chromatographie sur gel de silice. A côté de la bromhydrine 34a n'ayant pas réagi (30mg) on obtient le diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 33a (130mg) qui se sépare du mélange éther-éthanol sous forme de gel et qu'on identifie par son point de fusion de mélange ($F = 153^{\circ}\text{C}$)

E - BROMO-3 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2 35

Une solution de bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 34a (400mg) dans l'acide acétique (150ml) est traitée par une solution de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (400mg) et d'acétate de sodium (400mg) dans l'acide acétique (50ml). Après 90 mn. de repos et extraction de la manière habituelle on obtient la bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 35 qui est recristallisée du mélange éther-acétone (320mg).

$F = 148^{\circ}\text{C}$; $(\alpha)_D = +59^{\circ}$ ($c = 0,48$), bande infrarouge à 1720cm^{-1} ,
(CCl_4)

bande ultraviolette à $310\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 105$) dans le cyclohexane.

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{47}OBr$	Calc. % :	C	70,87	H	9,60
		Tr.		70,69		9,43

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne ($c = 0,082$) : 0 (360) ; + 3,35 (330) épaule ; + 4,96 (318) max ; + 4,80 (311) épaule ; 0 (278) ; - 0,8 (260) ; - 0,7 (255) fin de courbe.

Dans l'acide acétique ($c = 0,053$) : 0 (350) ; + 2,10 (327) épaule ; + 4,88 (308) max ; + 0,4 (255) fin de courbe.

Dans l'acide acétique 24h après addition d'une goutte de HBr ($c = 0,058$) : 0 (355) ; + 3,87 (308) ; + 1,15 (280) ; + 0,6 (260) fin de courbe. Cette courbe ne varie pas 48h après addition de HBr.

Une solution de la bromocétone 35 (500mg) dans l'acide acétique (100ml) est chauffée à reflux en présence de poudre de zinc pendant 2h. Après isolement de la manière habituelle et recristallisation dans l'acétone on obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (340mg) qui est identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 135-136^{\circ}C$) et son spectre I.R.

F - BROMO-3 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-2 α 39a

Une solution de bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 35 (200mg) dans le benzène (10ml) et l'éthanol (30ml) est traitée par l'acide borique (2 g) dans l'éthanol (80 ml) puis par H_4BK (1 g) dans l'éthanol (30ml). On abandonne pendant 12h à température ordinaire. Après destruction de l'excès de H_4BK par l'acide acétique dilué, on isole de la manière habituelle et chromatographie sur gel de silice (10 g).

Avec le mélange éther de pétrole-éther (98-2) on élue le bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 34a (81 mg) qui est caractérisé par son point de fusion de mélange ($F = 128^{\circ}C$) et son spectre I.R.

Avec le mélange éther de pétrole-éther (95-5) on élue le bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 α 39a (90mg) qui est recristallisé du mélange éther-éthanol (65 mg).

$F = 118-119^{\circ}C$; $(\alpha)_D = -36^{\circ}5$ ($c = 0,41$), bande infrarouge à 3565 cm^{-1} (CCl_4).

<u>Analyse</u>	$C_{29}H_{49}OBr$	Calc. % :	C	70,58	H	10,01
		Tr.		69,96		9,92

Une solution de bromo-3 diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 39a (22mg) dans la potasse alcoolique à 5% (5ml) est abandonnée à froid pendant 24h. Après isolement de la façon habituelle et filtration sur silice (500mg) on obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (13mg) identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 135^{\circ}\text{C}$) et son spectre I.R.

Une solution de la bromhydrine 39a (150mg) dans l'acide acétique (30ml) est traitée par le bichromate de sodium (200mg) et l'acétate de sodium (100mg) dans l'acide acétique (20ml). Après 2h de repos à température ordinaire et isolement de la manière habituelle on obtient la bromo-3 diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 35 qui est recristallisée du mélange éther-éthanol (100mg) et identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 148^{\circ}\text{C}$) et son spectre I.R.

G - BROMO-3 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OL-2 β 40a

Une solution de bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 35 (1g) dans l'acide acétique (100ml) contenant 2 gouttes de HBr à 48% est abandonnée à l'abri de la lumière pendant 60 h. Après extraction (CHCl_3) de la manière habituelle on obtient un produit cristallisé jaunâtre (890mg) qui est redissous dans le benzène (30ml) et l'éthanol (70ml) et traité par l'acide borique (4g) dans l'éthanol (50ml) puis par H_4BK (2g) dans l'éthanol (50ml). Après 12h de repos, destruction de l'excès de H_4BK et isolement de la façon habituelle on chromatographie sur gel de silice (50g).

Avec le mélange éther de pétrole-éther(99-1) on élue le bromo-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 40a (152mg) que l'on recristallise du mélange éther-éthanol (120mg).

$F = 124-126^{\circ}\text{C}$; $(\alpha)_D = +13^{\circ}$ ($c = 0,43$) bande infrarouge à 3571cm^{-1} .

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{OBr}$	Calc. % : C	70,58	H	10,01
		Tr.	: 70,98		9,74

Avec le mélange éther de pétrole-éther (98-2) on élue le bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 34a (295mg) qui est recristallisé du mélange éther-éthanol et identifié par son point de fusion de mélange ($F = 129^{\circ}$) et son spectre I.R.

Avec le mélange éther de pétrole-éther (95-5) on élue le bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 α 39a (325mg) qui est recristallisé du mélange éther-éthanol et identifié par son point de fusion de mélange ($F = 118^{\circ}$) et son spectre IR (CCl_4 , 3565cm^{-1}).

Une solution de bromo-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 40a (30mg) dans l'éther de pétrole est introduite dans une colonne conte-

nant de l'alumine (2g) rendue basique par traitement alcalin selon CASTELLS et FLETCHER (93).

Avec le mélange éther de pétrole-éther (90-10) on élue la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (19mg) qui est identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 135^{\circ}\text{C}$) et son spectre I.R.

H - BROMO-3 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2 37

Une solution de bromo-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-2 β 40 (60 mg) dans l'acide acétique (20ml) est traitée par une solution de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (120mg) et d'acétate de sodium sec (30mg) dans l'acide acétique (20ml). Après 2h30 de repos, puis traitement habituel et recristallisation dans le mélange éther-éthanol (3fois) on obtient la bromo-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 37 (19 mg).

$F = 126-127^{\circ}\text{C}$; (α)_D = -33° ($c = 0,36$), bande en infrarouge à 1732cm^{-1} (CCl_4), bande multiple en U.V. $297\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27$)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{OBr}$	Calc. % :	C	70,87	H	9,60
		Tr.		71,27		9,39

Nota : Les résultats de microanalyse évoluent de jour en jour vers une augmentation de la teneur en carbone. La valeur donnée est optimale.

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne ($c = 0,12$) : 0 (330), + 0,68 (305) max. , 0 (280) ; - 0,30 (260) fin de courbe.

Dans l'acide acétique ($c = 0,09$) : 0 (320) ; + 0,74 (296) max. , 0 (272) , - 0,22 (260) fin de courbe

Dans l'acide acétique 24h après addition d'une goutte de HBr ($c = 0,08$) : 0 (350) ; + 2,10 (328) épaule ; + 4,10 (308) max. ; 0 (280) ; - 0,83 (260) fin de courbe.

Une solution de bromocétone 37 (12mg) dans l'acide acétique (7ml) contenant une goutte de HBr est abandonnée pendant 24h à l'abri de la lumière. Un test alors pratiqué en chromatographie sur couche mince (silice) est identique au test pratiqué sur le mélange d'épimérisation de la bromo-3 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 35

La solution acétique est alors traitée par du zinc en poudre et portée à reflux pendant 3h. Un ultime test en chromatographie sur couche mince est identique au test de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36.

CHAPITRE III - 1

ACETOXY-CETONES DERIVEES DU LANOSTENE-8

A - HYDROXY-3 β LANOSTENE-8 ONE-2 43a

La lanostène-8 dione-2,3 42 (47) (4g) dans l'acétate d'éthyle (100ml) est hydrogénée à pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon (5%, 400mg) pendant 90minutes. Après filtration et évaporation du solvant sous vide on recristallise l'hydroxy-3 β lanostène-8 one-2 43a (4g) dans le mélange éther-éthanol (3,6g)

F = 101-102°C ; (α)_D = +116° (c = 0,28) , bandes en infrarouge à 3500 et 1710 cm⁻¹ (CHCl₃), bande en ultraviolet à 280 m μ , ϵ = 40 (cyclohexane).

<u>Analyse</u>	C ₃₀ H ₅₀ O ₂	Calc. %	: C	81,39	H	11,38
		Tr.	:	81,49		11,34

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne (c = 0,11 : 0 (320) ; + 1,73 (288-286) max. , 0 (250) fin de courbe.

B - ACETOXY-3 β LANOSTENE-8 ONE-2 43b

L'hydroxycétone précédente 43a (1g) est acétylée dans le mélange anhydride acétique (3ml) et pyridine (50ml). Après 12h d'abandon à froid, extraction et traitement habituel on obtient l'acétoxy-3 β lanostène-8 one-2 43b (980mg) qui est recristallisée du mélange éther-éthanol.

F = 154-155°C , (α)_D = + 95° (c = 0,30), bandes infrarouges à 1744, 1725, 1238cm⁻¹ (CHCl₃), bande ultraviolette à 291m μ , ϵ = 27.

<u>Analyse</u>	C ₃₂ H ₅₂ O ₃	Calc. %	: C	79,28	H	10,81
		Tr.	:	79,10		10,66

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne (c = 0,12) : 0 (325), + 1,10 (310) épau-
le ; + 1,74 (300) max. ; + 1,69 (292-290) max. ; 0 (255) fin de courbe.

L'hydroxycétone 43a (30mg) en solution dans l'acide acétique (5 ml) est chauffée à reflux en présence de zinc en râpures pendant 24h sous azote. Après traitement habituel et filtration sur alumine on obtient l'acétoxy-3 β lanostène-8 one-2 43b (14mg) qui est identifiée par son point de fusion

de mélange (F = 154°C) et son spectre I.R.

La dione-2,3 42 (1g) en solution dans l'acide acétique (100ml) est chauffée à reflux, sous azote, en présence de zinc en râpures (5g) pendant 24h. Après traitement habituel on chromatographie sur alumine neutre (60g).

Le mélange éther de pétrole-éther (97-3) élue la lanostène-8 one-2 10 (35mg) qui est recristallisée du mélange éther-éthanol et caractérisée par son point de fusion de mélange (106°) et son spectre I.R.. Le mélange éther de pétrole-éther (1-1) élue l'acétoxy-3 β lanostène-8 one-2 43b (480mg) qui est recristallisée du mélange éther-éthanol et caractérisée par son point de fusion de mélange (F = 154°C) et son spectre de R.M.N. L'acétate d'éthyle élue un mélange (450 mg) qui est rechromatographié sur silice. Le mélange éther de pétrole-éther (97-3) élue la dione 42 qui n'a pas réagi (320mg) et qui est recristallisée dans le mélange éther-éthanol et identifiée par son point de fusion de mélange (F = 157-158°C) et son spectre I.R.. Le mélange éther de pétrole-éther (90-10) élue l'hydroxy-3 β lanostène-8 one-2 43a (80mg) qui est recristallisée dans le mélange éther-éthanol et caractérisée par son point de fusion de mélange (F = 101°C) et son spectre I.R..

C - ACETOXY-2 α LANOSTENE-8 ONE-3 44

La lanostène-8 one-3 2a (1g) dans le benzène anhydre (200ml) est traitée par le tétraacétate de plomb (10% AcOH ; 1,3g) et par le complexe BF₃-éther (3ml) à température ordinaire pendant 40 minutes. Après addition d'eau et isolement de la manière habituelle on chromatographie sur florisil (100g).

Le mélange éther de pétrole-éther (97-3) élue la lanostène-8 one-3 2a qui n'a pas réagi et qui est caractérisée par son point de fusion de mélange (119°C). Le même mélange élue ensuite un mélange de 2 produits (40mg) non identifiés.

Le mélange éther de pétrole-éther (95-5) élue l'acétoxy-2 α lanostène-8 one-3 44 (605mg) qui est recristallisée dans le mélange éther-éthanol.

F = 138°C ; (α)_D = + 95° (c = 0,25), bandes infrarouges à 1742, 1725, 1235cm⁻¹ (CHCl₃), bande ultraviolette à 286m μ , ϵ = 50.

Analyse	C ₃₂ H ₅₂ O ₃	Calc. %	: C	79,28	H	10,81
		Tr.	:	79,34		10,76

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne (c = 0,31) : 0 (320) ; + 1,28 (295-290) méplat ; + 1,32 (288) ; + 0,22 (255) fin de courbe.

L'acétoxycétone 44 (500mg) en solution dans l'éther de pétrole est introduite dans une colonne contenant de l'alumine Woelm (40g). Après abandon de 48h l'éther élue l'acétoxy-3 β lanostène-8 one-2 43b (340mg) identifiée par son point de fusion de mélange et son spectre de R.M.N.. L'acétate d'éthyle élue la lanostène-8 dione-2,3 42 (100mg) caractérisée par son point de fusion de mélange (F = 157-159°C) et ses spectres I.R. et de R.M.N.

Nota : La même expérience conduite sur alumine neutre, silice, ou florisil restitue l'acétoxycétone 44 inchangée. La même expérience conduite sur alumine contenant 5% de potasse (93) conduit à la dione-2,3 42. Le produit mineur acide n'a pas été caractérisé.

L'acétoxycétone 44 (240mg) en solution dans l'acide acétique (50ml) contenant de l'acétate de sodium (500mg) est chauffée à reflux sous azote pendant 2 h. Après extraction, traitement habituel, filtration sur silice et recristallisation dans le mélange éther-éthanol on obtient l'acétoxycétone 43b (180mg) caractérisée par son point de fusion de mélange (F = 154-155°C) et son spectre de R.M.N.

L'acétoxycétone 44 (200mg) en solution dans l'acide propionique (50ml) est traitée par HCO_3Na (200mg) puis chauffée à reflux pendant 12h. Après traitement habituel et filtration sur silice on obtient l'acétoxy-3 β lanostène-8 one-2 43b caractérisée comme précédemment.

D - TOSYLOXY-3 β LANOSTENE-8 ONE-2 43c

L'hydroxy-3 β lanostène-8 one-2 43a (1g), en solution dans la pyridine (20ml), est traitée par le chlorure de paratoluène-sulfonyl (2g) et abandonnée pendant 24h. Après traitement habituel et recristallisation dans le mélange éther-éthanol on obtient le tosyloxy-3 β lanostène-8 one-2 43c (850mg)

$$F = 172^\circ\text{C} ; (\alpha)_D = +57^\circ (c = 0,43)$$

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{S}$	Calc. % :	C 74,44	H 9,47
		Tr.	: 74,19	9,19

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne (c = 0,17) : 0 (325) ; + 0,69 (313) max. ; + 1,03 (300) max. ; + 1,00 (293) max. ; + 0,16 (260) fin de courbe.

On chauffe à reflux pendant 3 h une solution de tosyloxy-cétone 43c (200mg) dans l'éther anhydre (50ml) avec H_4AlLi (500mg). Après destruction de l'excès d'hydrure par l'éthanol et traitement habituel on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther (9-1) élue un mé-

lange de produits non caractérisés (32mg) puis le lanostène-8 ol-2 β 9a (110mg) (F mélange = 93°C) et le lanostène-8 ol-2 α 11a (13 mg) caractérisé par son point de fusion de mélange (F = 104-106°C). On élue enfin un mélange de produits non caractérisés (20mg).

REDUCTIONS D'ACETOXYCETONES PAR LE CALCIUM DANS NH₃

A une solution de calcium en râpures (150mg) dans l'ammoniac liquide (30ml) on ajoute goutte à goutte et sous agitation, une solution d'acétoxy-2 α lanostène-8 one-3 44 (200mg) dans le toluène anhydre (10ml). (Durée de l'addition : 6 minutes). On agite encore pendant 15 minutes puis on introduit goutte à goutte, et avec précaution, un mélange de méthanol et de toluène (1-1) jusqu'à ce que la couleur bleue intense du milieu ait disparu. On laisse alors évaporer l'ammoniac pendant quelques heures à la température du laboratoire puis on étend d'eau et, après traitement habituel, filtre sur alumine dans le mélange éther de pétrole-éther (95-5). On élue la lanostène-8 one-3 2a (150mg) que l'on recristallise du mélange éther-éthanol et caractérise par son point de fusion de mélange (F = 119°C) et son spectre I.R.

L'acétoxy-3 β lanostène-8 one-2 43b (500mg) est soumise au même traitement que précédemment, toutes proportions gardées. Après filtration sur alumine et recristallisation du mélange éther-éthanol on obtient la lanostène-8 one-2 10 (370mg) caractérisée par son point de fusion de mélange (F = 105-106°) et son spectre I.R.

CHAPITRE III - 2

ACETOXY-CETONES DERIVEES DU DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5

A-DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-2 36

- La dione - 2,3 45 (48) (1g) est hydrogénée sous pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon (5%, 100mg) en solution dans l'acétate d'éthyle (100ml) pendant 5h. Après filtration et évaporation sous vide on traite le mélange obtenu par l'anhydride acétique (3ml) dans la pyridine (20ml). Après repos de 12h et traitement habituel on isole une huile visqueuse (960mg). Cette huile est traitée par le calcium dans l'ammoniac liquide (voir page 103). Après traitement habituel on chromatographie sur couche mince (plaques 21 x 24cm, 200mg de produit, 5 migrations du couple cyclohexane-acétate d'éthyle 95-5). On sépare ainsi la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (256mg), la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (105 mg) et la diméthyl-4,4 cholestanone-2 48 (455mg), ces trois cétones étant caractérisées par comparaison avec des échantillons authentiques. On obtient également un mélange de produits polaires (45mg) non caractérisé.

- La dione-2,3 45 (600mg) en solution dans l'acide acétique (50ml) est chauffée à reflux en présence de zinc en râpures (3g) pendant 24h sous azote. Après traitement habituel on chromatographie sur alumine neutre. Avec le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (1-9) on élue une huile visqueuse (400mg). Avec l'acétate d'éthyle on élue le produit de départ qui n'a pas réagi (180mg) et on le recristallise du mélange éther-éthanol. Il est identifié par son point de fusion de mélange ($F = 120^{\circ}\text{C}$) et son spectre I.R.

L'huile élue en premier lieu est traitée par le calcium dans l'ammoniac liquide (voir page 103). Après traitement habituel et chromatographie sur couche mince on obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (150mg) et la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (130mg) caractérisées par comparaison avec des échantillons authentiques.

- L'acétoxy-2,3 diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 50 (vide infra) (1g) en solution dans l'éther de pétrole est introduite dans une colonne contenant de l'alumine Woelm basique (activité 1) et élue après 48 h.

Avec le mélange éther de pétrole-éther (1-1) on obtient une huile visqueuse (890mg). Avec l'acétate d'éthyle on élue la diméthyl-4,4 cholestène-5 dione-2,3 45 (70 mg) qui est recristallisée dans le mélange éther-éthanol et identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 120^{\circ}\text{C}$) et son spectre I.R.

L'huile éluee en premier lieu est traitée par le calcium dans l'ammoniac liquide selon la méthode déjà indiquée. Après traitement habituel on chromatographie sur couche mince. On obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (490mg) et la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (185mg) identifiée par comparaison avec des échantillons authentiques.

- L'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 50 (vide infra) (300mg) en solution dans l'acide acétique (50ml) contenant de l'acétate de sodium sec (1g) est chauffée à reflux sous azote pendant 12h. Après traitement habituel on obtient une huile visqueuse (270mg). Cette huile est traitée par le calcium dans l'ammoniac liquide. Après isolement habituel et chromatographie sur couche mince on obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (130mg) et la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2 36 (60mg) caractérisées par comparaison avec des échantillons authentiques.

B - ACETOXY-2 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-3 50

- La diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (3g) en solution dans l'acide acétique (400ml) est traitée par une solution de tétraacétate de plomb (10% AcOH ; 4 g) dans l'acide acétique (100ml) puis par le complexe BF₃ - éther (10ml). On abandonne pendant 6 jours à température ordinaire. Après isolement de la manière habituelle on chromatographie sur alumine neutre Merck (150 g)..

Avec le mélange éther de pétrole-éther (97-3) on élue l'A-nor diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 (130mg) (94) qui est recristallisée du mélange éther- méthanol et caractérisée par son point de fusion (F = 126-129°), ses spectres I.R., U.V. et de R.M.N.

Avec le mélange éther de pétrole-éther (95-5) on élue la cétone de départ qui n'a pas réagi (1,1g).

Avec le mélange éther de pétrole-éther (92-8) on élue l'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 50 (1,65g) qui est recristallisée à -70°C dans le mélange éther-éthanol.

F = 80-83°C ; (α)_D = - 49° (c = 1,0), bandes infrarouges à 1727 et 1745 cm⁻¹ (CHCl₃).

<u>Analyse</u>	C ₃₁ H ₅₀ O ₃	Calc. % :	C :	79,10	H :	10,71
		Tr.	:	79,14		10,73

Dichroïsme circulaire

Dans le dioxanne (c = 0,78) : 0 (350) ; + 0,784 (310) ; max. ; + 0,750 (307) min. ; + 0,848 (301) max. ; + 0,680 (294) épaule ; 0 (250) fin de courbe.

Avec le mélange éther-acétate d'éthyle (90-10) on élue la diméthyl-4,4 cholestène-5 dione-2,3 45 (100mg) qui est recristallisée du mélange éther-éthanol et identifiée par son point de fusion de mélange ($F = 120^{\circ}\text{C}$) et ses spectres I.R., U.V.

- L'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 50 (200mg) est réduite par le calcium dans l'ammoniac liquide comme déjà décrit. Après traitement habituel et filtration sur gel de silice dans le mélange éther de pétrole-éther (95-5) on obtient la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 caractérisée par son point de fusion de mélange ($F = 174-175^{\circ}\text{C}$) et son spectre I.R.

- L'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 50 (90mg) en solution dans l'acide acétique (20ml) est chauffée à reflux en présence de zinc en poudre (1g) pendant 4 jours. Après traitement habituel on chromatographie sur gel de silice. Avec le mélange benzène-éther de pétrole (1-1) on élue la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 16 (30mg). Avec le mélange benzène-éther (95-5) on élue l'acétoxycétone qui n'a pas réagi (50 mg).

C - ACETOXY-2 α DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 OLS-3 51, 52

L'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 50 (500mg) dans l'éthanol (150ml) est traitée par H_4BNa (800mg) dans l'éthanol (100ml) et par l'acide borique (3g) dans l'éthanol (50ml). Après abandon pendant 5 h et traitement habituel on chromatographie sur couche mince (cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10).

On obtient l'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 β 51 (406mg) qui est recristallisé du mélange éther-éthanol.

$F = 155-156^{\circ}\text{C}$; $(\alpha)_D = -22^{\circ}$ ($c = 0,12$), bandes infrarouges à 3623, 3576, 1748cm^{-1} (CCl_4).

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3$	Calc. % :	C	78,76	H	11,09
			Tr.	78,92		11,05

On obtient également l'acétoxy-2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 ol-3 α 52 (48mg) qui est recristallisé du mélange éther-éthanol

$F = 150-151^{\circ}\text{C}$; $(\alpha)_D = +2^{\circ}$ ($c = 0,18$), bandes infrarouges à 3610, 1747cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3$	Calc. % :	C	78,76	H	11,09
			Tr.	78,50		11,09

B I B L I O G R A P H I E

=====

BIBLIOGRAPHIE

1. A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J.P. PETE et H. RUDLER,
Bull. Soc. chim. 1963, p. 1689.
2. I. MALUNOWICZ, Bull. Acad. Pol. Sci., Serie Sci. chim., 1962,
10, 311.
3. G.R. CHAUDHRY, T.G. HALSALL et E.R.H. JONES,
J. chem. Soc., 1961, p. 2725.
4. N.P. SIGG et C. TAMM,
Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 1402.
5. D.H.R. BARTON, D.A. LEWIS et J.F. McGHIE,
J. chem. Soc., 1957, p. 2907.
6. P.D. BARTLETT, J. amer. chem. Soc., 1935, 57, 224.
7. R.N. JONES, D.A. RAMSAY, F. HERLING et K. DOBRINER,
J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2828.
8. R.C. COOKSON, J. chem. Soc., 1954, p. 282.
9. W. MOFFITT, R.B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et
C. DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4013.
10. C. DJERASSI, N. FINCH, R. MAULI,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4997.
11. M. KARPLUS, J. chem. Phys., 1959, 30, 11.
12. R.J. ABRAHAM et J.S.E. HOLKER,
J. chem. Soc., 1963, p. 806.
13. K.L. WILLIAMSON et W.S. JOHNSON,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4623.
14. N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS,
Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry. Illustrations from the steroid field. Holden-Day,
San Francisco, 1964, p. 42.
15. L.M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance
Spectroscopy in organic chemistry, Pergamon,
Londres, 1959.
16. E.L. ELIEL, Chem. and Ind., 1959, p. 568.
17. E.L. ELIEL et M.H. GIANNI,
Tetrahedron Letters, 1962, 3, 97.

- 18 . E.W. GARBISH Jr., J. amr. chem. Soc., 1964, 84, 1780.
- 19 . C. SANDRIS et G. OURISSON,
Bull. Soc. chim., 1958, p. 1524.
- 20 . B. WAEGELL et G. OURISSON,
Bull. Soc. chim., 1963, pp. 495-509.
- 21 . R.G. CURTIS et R. SCHOENFELD,
Austral. J. Chem, 1955, 8, 258
C.A. 1955, 49, 11679a.
- 22 . J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1962, p. 1866.
- 23 . C. DJERASSI, N. FINCH, R.C. COOKSON et C.W. BIRD,
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5488.
- 24 . C. DJERASSI, N. FINCH et R. MAULI,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4997
- 25 . R. MAULI, H.J. RINGOLD et C. DJERASSI,
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5494
- 26 . B. BERKOZ, E.P. CHAVEZ et C. DJERASSI,
J. chem. Soc., 1962, p. 1323.
- 27 . A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1964, p. 2236.
- 28 . W.G. DAUBEN, E.J. BLANZ, J. JIU et R.A. MICHELI,
J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 3752.
- 29 . S.P. BAKSHI et E.E. TURNER,
J. chem. Soc., 1961, p. 168.
- 30 . R.B. WOODWARD, A.A. PATCHETT, D.H.R. BARTON,
D.A.J. IVES et R.B. KELLY,
J. chem. Soc., 1957, p. 1131.
- 31 . W.J. ADAMS, D.K. PATEL, V. PETROW, I.A. STUART-WEBB,
et B. STURGEON, J. chem. Soc., 1956, p. 4490.
- 32 . E.J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4832 ;
1954, 76, 175
- 33 . L.F. FIESER et W.Y. HUANG,
J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4837.
- 34 . G.R. CHAUDHRY, T.G. HALSALL et E.R.H. JONES,
J. chem. Soc., 1961, p. 8725.

35. B.B. DEWHURST, J.S.E. HOLKER, A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES, Chem. and Ind., 1961, p. 1667.
36. A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES, en préparation.
37. B.B. DEWHURST, J.S.E. HOLKER, A. LABLACHE-COMBIER, M.R.G. LEEMING, J. LEVISALLES et J.P. PETE, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3259.
38. B. LACOUME et J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2245.
39. M. VILKAS, Bull. Soc. chim., 1959, p. 1401.
40. P.v.R. SCHLEYER, D.S. TRIFAN et R. BACSKAI, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6691.
41. C.W. SHOPPEE et G.A.R. JOHNSTON, J. chem. Soc., 1962, p. 2684.
42. H.B. HENBEST et R.A.L. WILSON, Chem. and Ind., 1956, p. 659.
43. J.M. LEHN et G. OURISSON, Bull. Soc. chim., 1963, p. 1113.
44. R.U. LEMIEUX, R.K. KULLNIG, H.J. BERNSTEIN et W.G. SCHNEIDER, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6098.
45. T. NAKANO, M. HAGEWASA et C. DJERASSI, Chem. Pharm. Bull. Tokio, 1963, 11, 465.
46. D.H.R. BARTON, J. ELKS et E.J. BAILEY, U.S. 3.056.809. C.A., 1963, 58, 4628^d.
47. E.J. BAILEY, D.H.R. BARTON, J. ELKS et J.F. TEMPLETON, J. chem. Soc., 1962, p. 1578.
48. R. HANNA et G. OURISSON, Bull. Soc. chim., 1961, p. 1945.
49. H. MORI, V.S. GANDHI et E. SCHWENK, Chem. Pharm. Bull. Tokio, 10, 842, 1962. C.A., 1963, 59, 1708^e.
50. D. LAVIE, E. GLOTTER et Y. SHVO, Tetrahedron, 1963, 19, 1377.
51. R.N. JONES et G. ROBERTS, Chem. and Ind., 1957, p. 1269.

52. H.v. PECHMANN et F. DAHL,
Ber., 1890, 23, 2421.
53. H.B. HENBEST, D.N. JONES et G.P. SLATER,
J. chem. Soc., 1961, p. 4472.
54. O. DIMROTH et R. SCHWEIZER,
Ber., 1923, 56, 1375.
55. E. SEEBECK et T. REICHSTEIN,
Helv. Chim. Acta., 1944, 27, 948.
56. L.F. FIESER et M.A. ROMERO,
J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4716.
57. L.F. FIESER et R. STEVENSON,
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1728.
58. K. ICHIKAWA et Y. YAMAGUCHI,
J. chem. Soc. Japan, 1952, 73, 415
C.A., 1953, 47, 10.474e.
59. G.W.K. CAVILL et D.H. SOLOMON,
J. chem. Soc., 1955, p. 4426.
60. R. CRIEGEE, a) Neuere Methoden der praepar. Org. Chem.,
Vol. II, Verlag Chemie, page 252 ;
b) Angew. Chem., 1940, 53, 321.
61. S.S. STRADLING et D.S. TARBELL,
J. org. chem., 1964, 29, 1170.
62. A. KIRRMANN, Bull. Soc. chim., 1961, p. 661.
63. W. KLYNE, Experientia, 1956, 15, 119.
64. N.L. ALLINGER et L.A. FREIBERG,
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 2201.
65. W.D. COTTERILL et M.J.T. ROBINSON,
Tetrahedron, 1964, 20, 777.
66. C. DJERASSI et D. HERBST,
J. org. chem., 1961, 26, 4675.
67. E.S. ROTHMAN et M.E. WALL,
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3228.
68. J.S. MILLS, H.J. RINGOLD et C. DJERASSI,
J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6118.
69. R.C. COOKSON, R.R. HILL et J. HUDEC,
Chem. and Ind., 1961, p. 589.

70. M. GORODETSKY et Y. MAZUR,
Tetrahedron Letters, 1964, 4, 227.
71. J.D. ROBERTS,
Nuclear Magnetic Resonance, Mc Graw-Hill,
New-York, 1959.
72. J.A. POPLÉ, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN,
High Resolution Nuclear Magnetic Resonance,
Mc Graw-Hill, New-York, 1959.
73. J.N. SHOOLERY, NMR and EPR Spectroscopy, Pergamon Press, Londres,
1960.
74. J.N. SHOOLERY et M.T. ROGERS,
J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5121.
75. A.D. CROSS et I.T. HARRISON,
J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3223.
76. A.D. BUCKINGHAM, Canad. J. chem., 1960, 38, 300.
77. R.F. ZÜRCHER, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1380.
78. R.F. ZÜRCHER, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 2054.
79. A.I. COHEN et S. ROCK Jr.,
Steroids, 1964, 3, 243.
80. J.C. JACQUESY, J.M. LEHN et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1961, p. 2444.
81. E.R. MALINOWSKY, M.S. MANHAS, G.H. MULLER et A.K. BOSE,
Tetrahedron Letters, 1963, 18, 1161.
82. J.S.G. COX, E.O. BISHOP et R.E. RICHARDS,
J. chem. Soc., 1960, p. 5118.
83. J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES, J.P. PETE et
H. RUDLER, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2224.
84. H.M. Mc CONNELL, J. chem. Phys., 1957, 27, 226.
85. D. LAVIE, Y. SHVO et E. GLOTTER,
Tetrahedron, 1963, 19, 2255.
86. D. LAVIE, B.S. BENJAMINOV et Y. SHVO,
Tetrahedron, 1964, 20, 2585.
87. J.M. LEHN et G. OURISSON,
Bull. Soc. chim., 1962, p. 1137.

88. J.M. LEHN, Bull. Soc. chim., 1962, p. 1832.
89. G. SLOMP et F.A. McKELLAR,
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 204.
90. D.H.R. BARTON, Experientia, 1955, Suppl. II, p. 121.
91. R. BUCOURT,
a) Bull. Soc. chim., 1962, p. 1983.
b) ibid, 1963, p. 1262.
92. C. DJERASSI et E. BUNNENBERG,
Proc. of chem. Soc., 1963, p. 299.
93. J. CASTELLS et G.A. FLETCHER,
J. chem. Soc., 1956, p. 3245.
94. R. HANNA, Thèse, Strasbourg 1961, p. 44.
95. J.J. RIEHL, Thèse, Strasbourg, 1963.
96. A. NICKON, M.A. CASTLE, R. HARADA, C.E. BERKOFF et R.O. WILLIAMS,
J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 2185.
97. K.M. WELLMAN et F.G. BORDWELL,
Tetrahedron Letters, 1963, p. 1703.

TABLE DES MATIERES

	Théorique Partie	Experimentale Partie
INTRODUCTION	1	81
AVANT-PROPOS : Rappel de notions indispensables	4	
PARTIE I : Dérivés bromés du lanostène-8	10	82
Chapitre I-1 : Dérivés de la lanostène-8 one-3	11	82
Formules	14	
Chapitre I-2 : Dérivés de la lanostène-8 one-2	15	84
Formules	14	
Conclusion de la partie I	21	
PARTIE II : Dérivés bromés du diméthyl-4,4 cholestène-5	22	89
Chapitre II-1 : Dérivés de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3	23	89
Formules	27	
Chapitre II-2 : Dérivés de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-2	32	94
Formules	33	
Conclusion de la partie II	38	
PARTIE III : Etude d'Acétoxy-cétones	39	
Introduction	40	
Chapitre III-1 : Etude d'acétoxy-lanostène-8 ones	41	100
Formules	45	
Chapitre III-2 : Etude d'acétoxy-diméthyl-4,4 cholestène-5 ones	46	104
Formules	49	
Conclusion de la partie III	50	
PARTIE IV : Etude de méthyles en R.M.N.	51	--
Introduction	52	--
Chapitre IV-1 : Rappel de généralités	53	--
Eléments communs à toutes les séries ..	56	--

Chapitre IV-2 : Etude des séries à liaison		
C-5;C-6 saturée	59	--
A - Série du lanostane	59	--
B - Série du lanostène-8	61	--
C - Série du diméthyl-4,4 cho-		
lestane	63	--
D - Résultats et discussion	67	--
Chapitre IV-3 : Etude de la série du diméthyl-		
4,4 - cholestène-5	72	--
Conclusion de la partie III	77	--
CONCLUSION	78	--
BIBLIOGRAPHIE	107	107

Propositions données par la Faculté ou
éventuellement seconde thèse

LES DEGRES D'OXYDATION 4 & 5 DU FER.

=====

NANCY, le 3 avril 1965

Le Président de thèse

J. AUBRY

Vu,

NANCY, le 3 avril 1965

Le Doyen

J. AUBRY

Vu et permis d'imprimer

NANCY, le 6 avril 1965

Le Recteur de l'Académie de NANCY
Président du Conseil de l'Université -

P. IMBS.

